FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1911

THÈSE

389

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par **René LE BLAYE**

Ancien interne des hôpitaux de Paris
Né à Ancenis, le 9 octobre 1881

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LA

STOMATITE MERCURIELLE

Président : M. ACHARD, *professeur*

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE 23

1911

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. N.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. GILBERT. DEBOVE. LANDOUZY.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET. QUENU. RECLUS. SEGOND.
Clinique opthalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	BAR. PINARD. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.

BALTHAZARD	DESGREZ	LECÈNE	OMBREDANNE
BERNARD	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BRANCA	GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY
BRINDEAU	GRÉGOIRE	LERI	RETTERER
BROCA (André)	GUÉNIOT	LOEPER	RICHAUD
BRUMPT	GUILLAIN	MACAIGNE	ROUSSY
CAMUS	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIÈRE
CARNOT	JOUSSET (André)	MORESTIN	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LABBÉ (Marcel)	MULON	SICARD
CHEVASSU	LANGLOIS	NICLOUX	TERRIEN
CLAUDE	LAIGNEL-LAVASTINE	NOBÉCOURT	TIFFENEAU
COUVELAIRE		OKINCZYC	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Filial hommage.

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE TOURS

MM. les Drs ARCHAMBAULT, DELAGÉNIÈRE, HÉRON, LAPEYRE, LE DOUBLE, MEUNIER, PARISOT

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Externat

M. le Dr BARIÉ, Médecin des Hôpitaux (Laënnec, 1904)
M. le Dr NÉLATON, Agrégé (Saint-Louis, 1904-1905)
M. le Professeur ACHARD (Tenon, 1905-1906)

Internat Provisoire

M. le Dr NÉLATON, Agrégé (Boucicaut, 1907)

Internat

M. le Dr Alex. RENAULT, Médecin des Hôpitaux (Ricord, 1907-1908)

M. le Dr VARIOT, Médecin des Hôpitaux (Enfants-Assistés, 1908-1909)

M. le Dr LION, Médecin des Hôpitaux (Pitié, 1909-1910)

M. le Dr BROCQ, Médecin des Hôpitaux (Saint-Louis, 1910-1911)

A MES AUTRES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX ET LES LABORATOIRES

MM. les Drs BENSAUDE, BELOT, BINOT (*in memoriam*), BRODIER, FAGE, GRIFFON, JOLLY, LORRAIN, NOBÉCOURT, OMBRÉDANNE, PAUTRIER, Aug. PETTIT, POTOCKI, et particulièrement à mes anciens chefs de Conférence d'Internat, MM. les Drs CHEVRIER et MOUTIER.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur PH. ACHARD

Qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter
la Présidence de ma thèse

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/recherchesexperi0000vari_j0v1

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

LA STOMATITE MERCURIELLE

INTRODUCTION

Peu de questions ont soulevé autant de controverses que celle de la nature et des causes de la stomatite mercurielle. Considérée par les anciens comme étant un accident purement toxique, on imagina plus tard, à l'époque où se vulgarisait l'emploi du mercure dans le traitement de la syphilis, qu'elle amenait l'expulsion des humeurs altérées. On fut tout près de la tenir pour un bienfait; telle était l'opinion de Fracastor :

« Liquefacta mali excrementa videbis
Assidue sputo immundo fluitare per ora,
Et largum ante pedes tabi mirabere flumen.
Ora tamen fœda erodent ulcuscula. »

Ce que l'on détermina dans un but thérapeutique, de stomatites graves ou même mortelles, les auteurs du début du XV^e^ siècle nous l'ont appris. Et l'on comprend le discrédit dans lequel tomba le mercure à certaines époques après de pareilles erreurs.

Au XIXe siècle, les stomatites mercurielles graves devinrent fort exceptionnelles si l'on en croit Fournier qui les qualifie d' « historiques ».

Mais actuellement, peut-être depuis que s'est généralisé l'emploi de l'huile grise, elles sont devenues malheureusement moins rares, et il n'est pas dans les hôpitaux de Paris, de service de syphiligraphie où l'on n'en puisse voir chaque année. La question a donc repris quelque actualité.

Les travaux publiés depuis quelques années sur la stomatite mercurielle de l'homme tendent pour la plupart à faire admettre sa nature infectieuse.

C'est dans la pensée que l'expérimentation peut apporter quelque secours à la clinique, et dans l'espoir que la thérapeutique pourra bénéficier de connaissances pathogéniques plus précises, que nous avons entrepris ces quelques recherches.

Nous exposerons d'abord nos essais expérimentaux, puis nos études bactériologiques et histologiques sur la stomatite du chien, et nous tenterons de tirer des faits observés quelques déductions pathogéniques.

*
* *

Une bibliographie réduite aux recherches anatomo-bactériologiques sur la stomatite mercurielle se bornerait à trop peu de chose. Étendue à l'étude des intoxications hydrargyriques et des infections buccales, elle manquerait d'unité.

C'est pourquoi nous avons préféré rompre avec l'habitude de réunir les indications bibliographiques en un dernier chapitre, et nous pensons d'ailleurs que la lecture du texte sera facilitée si l'on trouve à chaque page les références nécessaires.

*
* *

Il est actuellement admis que le « bacille fusiforme » de Vincent est en réalité un spirille, et que le « spirille » du même auteur doit être classé parmi les spirochètes. Nous conserverons cependant les anciennes dénominations afin d'éviter toute confusion.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Par la fréquence avec laquelle elle se produit chez les sujets soumis à un traitement hydrargyrique, la stomatite est la pierre d'achoppement du traitement mercuriel; elle explique le discrédit dans lequel ce traitement est tombé à certaines époques.

La connaissance des effets toxiques du mercure est aussi ancienne que la découverte du métal lui-même, elle remonte aux temps les plus reculés ; c'est que ceux qui travaillent à son extraction en sont les premières victimes.

Dioscoride (1) attribuait les accidents de son absorption à son poids : *quoniam interiora membra disrumpit gravitate.* Pline et Galien le placèrent au premier rang des substances vénéneuses : *venenum omnium rerum.*

Ce sont les médecins arabes qui les premiers introduisirent le mercure dans la thérapeutique. Ils l'utilisèrent en onguents pour le traitement des maladies para-

1. Voir pour plus de détails sur l'histoire du mercure et des intoxications mercurielles le travail de Merget : *Mercure. Action physiologique, toxique et thérapeutique.* Bordeaux, 1894.

sitaires de la peau et ne tardèrent pas à connaître les accidents dus à son emploi. C'est Alsahavarius (*Merget, loc. cit.*), qui paraît avoir le premier décrit la stomatite mercurielle. Constantinus Africanus signale ces mêmes accidents un peu plus tard : *Habent pessimum odorem, et putridum os...*

Lorsque la syphilis fit son apparition en Europe, le mercure était déjà employé dans le traitement d'une foule de dermatoses, aussi l'utilisa-t-on aussitôt contre la maladie nouvelle. Grünpeck de Burchausen et Widmann de Meichinger appliquèrent les frictions hydrargyriques à la syphilis dès 1494. Un peu plus tard, Béranger de Capri et Jean de Vigo étudièrent ses effets et vulgarisèrent son emploi. Mais devant les succès obtenus, on éleva inconsidérément les doses, et dès lors les accidents graves se multiplièrent. On en vint même à considérer le ptyalisme comme nécessaire, on crut voir dans la bouche un émonctoire, et les malades furent intoxiqués méthodiquement.

Le chevalier Ulrich de Hutten nous a laissé une description saisissante de ce traitement auquel il avait été soumis lui-même (1).

Les effets toxiques du mercure sur les animaux n'étaient pas non plus inconnus : on savait que les animaux domestiques travaillant dans les mines près des fours à distillation étaient sujets à divers troubles. Un

1. Dès cette époque on faisait également usage du mercure pris à l'intérieur puisque les fameuses pilules de Cheireddin, dit Barberousse, roi d'Alger dont, dit-on, fit usage François Ier, contenaient du mercure métallique associé à la rhubarbe, à de l'aloès, à de l'ambre, à de la myrrhe et à du mastic.

fait accidentel qui eut un grand retentissement ramena l'attention sur ce point : c'est ce qui se produisit en 1810 à bord du vaisseau anglais le *Triumph* qui avait embarqué à Cadix environ 130 tonnes de mercure contenu dans des vessies qui pourrirent et laissèrent échapper le métal. Deux cents hommes furent atteints de divers accidents, particulièrement de stomatite, et les animaux du bord, *moutons, chèvres, porcs, chats,* etc., dit-on, ne furent pas épargnés.

En 1821 Gaspard (1) entreprit des recherches sur l'action des vapeurs mercurielles sur le développement des êtres organisés. En 1840 Lambron (2) présentait à la Société anatomique la tête d'un chat ayant subi pendant trois mois des frictions mercurielles quotidiennes, et ayant succombé à la stomatite. Enfin dans ces dernières années divers faits d'intoxication chez les animaux ont été publiés par des vétérinaires (3).

En résumé la connaissance des accidents buccaux de l'hydrargyrisme est déjà ancienne, et leur étude clinique n'appelle pas de nouvelles recherches.

Il n'en est pas de même de la *pathogénie* de ces accidents, qui a soulevé de nombreuses controverses et qui demeure encore entourée de quelque obscurité. Nous

1. Gaspard. *Journ. de Phys. de Mag.*, t. 1, p. 185, 1821.

2. Lambron. *Bull. de la Soc. anat.* Paris, 1840, p. 108.

3. Lemke. Tod eines Pferdes nach einer Calomel Dosis. (*Zeitschr. f. Veterinärk.*, Berlin, 1900, p. 15-17).

Krönburger. Quecksilbervergiftung beim Rinde. *Wchnschr. f. Thierh. und Viehzucht.* München, 1902, p. 500.

Bergeon, Sur deux cas d'intoxication mercurielle chez la vache. *Journal de médecine vétérinaire et zootechnique*. Lyon, 1903, p. 25-28.

ne rappellerons que pour mémoire l'opinion des anciens auteurs qui attribuaient la stomatite à une action directe du mercure au moment de l'ingestion, bien que Merget (1) ait tenté d'appliquer, en la rajeunissant, cette interprétation aux complications buccales des malades traités par les frictions. Il a eu recours pour cela à une explication bien curieuse : « Comme les dents sont à une température plus basse que celle des vapeurs saturées émises aux aisselles, elles jouent, par rapport à ces vapeurs, le rôle de corps froids sur lesquels s'opère la condensation, et leur face antérieure se recouvre ainsi d'un dépôt de fines gouttelettes mercurielles que le frottement des lèvres ramène constamment vers le collet des dents, où elles vont finalement se réunir dans le sillon formé par le repli gingival. Là ces gouttelettes se trouvent en contact immédiat avec le périoste alvéolo-dentaire, par rapport auquel elles jouent le rôle de corps étranger, et sur lequel elles paraissent exercer une véritable action élective d'où résulte bientôt une inflammation plus ou moins intense qui est le point de départ de l'affection buccale. » Récemment encore il était classique d'admettre que le mercure, après avoir imprégné l'organisme, agissait sur la muqueuse buccale en s'éliminant par les glandes salivaires. Cette théorie nous oblige dès maintenant à rappeler par quels mécanismes on a voulu expliquer la salivation mercurielle. On admettait en effet autrefois que l'élimination du métal à l'état de bichlorure (Miahle) était la cause unique et directe de la suractivité sécrétoire.

1. Merget. Le Mercure. *Thèse*, Bordeaux, 1888.

Trousseau et Pidoux (1) paraissent être les premiers à avoir combattu cette explication du ptyalisme mercuriel, en soutenant que la salivation ne précédait point la stomatite, mais qu'elle lui était au contraire consécutive, et qu'il s'agissait là d'une hypersécrétion réflexe.

Pourtant il est démontré qu'une certaine quantité de mercure peut être éliminée par les glandes salivaires. Les analyses chimiques l'ont prouvé depuis longtemps (Buchner, Colson, Andouard, Byasson) ; mais il est certain que le mercure s'y trouve en très faible quantité.

L. Brasse et Wirth (2) ont longuement étudié le mode et les voies d'élimination du mercure. Ils ont constaté dans leurs expériences :

1° Que l'élimination rénale était double de l'élimination salivaire ;

2° Que l'élimination du mercure par l'urine cessait dès que celle-ci devient albumineuse ;

3° Qu'il y a hypersécrétion salivaire chaque fois que la quantité de mercure éliminé par la salive est supérieure à la quantité que les glandes salivaires peuvent éliminer normalement.

Mais la salive des individus atteints de ptyalisme mercuriel offre d'autres altérations que la présence anormale de sels mercuriels. Elle n'a pas la même composition chimique que la salive normale et renferme de l'albumine, de plus sa densité augmente (Rabuteau).

1. Trousseau et Pidoux. *Traité de thérapeutique et de matière médicale*, 7e édition, 1862, t. I, p. 236.

2. Brasse et Wirth. Altérations produites par le mercure dans les fonctions des organes qui servent à son élimination (*Société de Biologie*, 1887).

Enfin Hardy (1), étudiant plus récemment le chimisme salivaire, a avancé que la salive contenait normalement de l'ammoniaque et de l'eau oxygénée, et que ces substances disparaissaient dans le ptyalisme mercuriel. Cette découverte paraissait pouvoir expliquer en partie la pathogénie infectieuse des stomatites. Mais depuis cette époque, Dupouy (2), se basant sur l'absence de réaction avec le gaïacol, a nié la présence de l'eau oxygénée dans la salive. Quoi qu'il en soit de ce fait précis, il n'en reste pas moins démontré que la composition chimique de la salive se trouve profondément modifiée quand il y a hypersécrétion des glandes salivaires.

Tels étaient les principaux travaux auxquels avait donné lieu le chimisme salivaire, et la pathogénie purement toxique des stomatites prévalait, quand parurent les articles de Galippe (3). Jusque-là et malgré la très faible quantité de mercure décelée dans les analyses chimiques, il n'avait pas été classique d'admettre, dans la production des complications buccales, d'autre mécanisme que l'intoxication.

Pourtant, déjà depuis longtemps l'analogie clinique entre la stomatite mercurielle et la stomatite ulcéreuse avait été remarquée par quelques auteurs. Bergeron (4)

1. Hardy. Variations de composition de la salive dans les stomatites mercurielles. *Médecine moderne*, 1890, p. 310.

2. Dupouy. Sur la prétendue existence de l'eau oxygénée dans la salive. *Comptes rendus de la Société de Biologie.* Paris, 1904, p. 260.

3. Galippe. Des gingivo-stomatites et en particulier de la gingivo-stomatite mercurielle. *Journal des connaissances médicales*, 1890.

4. Bergeron. Stomatites, in *Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales.*

dans son remarquable article du *Dictionnaire Dechambre* ne trouve que bien peu de signes différentiels, et Galippe nous rapporte que l'hypothèse de la nature infectieuse des stomatites toxiques avait été déjà émise par Horteloup dans des leçons cliniques faites à l'*Hôpital du Midi.*

Les auteurs qui après Galippe écrivirent sur cette question acceptèrent généralement ses idées et il devint classique d'attribuer ces accidents à une infection banale polymicrobienne. C'est au *polymicrobisme buccal* qu'ils rapportèrent les accidents infectieux qu'ils observaient, sans rechercher si tel ou tel des nombreux saprophytes de la bouche ne devait pas être mis spécialement en cause (1).

Cependant les bactériologistes avaient poursuivi l'étude des microbes de la bouche, et parmi eux des spirilles et une bactérie fusiforme avaient particulièrement appelé l'attention. Bergeron (*loc. cit.*), soupçonnant la nature infectieuse de la stomatite ulcéreuse qu'il avait si magistralement décrite, fit examiner un de ses malades à Pasteur. Celui-ci remarqua la présence de nombreux spirilles à la surface des ulcérations ; Netter, alors interne de Bergeron les retrouva, mais leur rôle

1. Faré. Contribution à l'étude de la stomatite ulcéro-membraneuse, *Thèse*, Lille, 1898.

Lebedinsky. Gingivo-stomatite et polymicrobisme buccal. *Thèse*, Paris, 1898.

Prost. Étude et traitement de la stomatite mercurielle. *Thèse*, Paris, 1902.

Monier. Contribution à l'étude pathogénique des infections dentaires. *Thèse*, Paris, 1904.

pathogène ne put être établi. La première description de la symbiose du spirille avec une bactérie fusiforme, symbiose que Vincent devait étudier plus tard si complètement, est due à Miller. Il la figure avec une parfaite exactitude dans une des planches qui illustrent son livre (1).

Plaut (2) la signala un peu plus tard à propos du diagnostic différentiel de la diphtérie et des angines.

Vincent (3) en fit une étude très complète dans plusieurs cas de *pourriture d'hôpital* qu'il avait observés sur des convoyeurs kabyles revenant de l'expédition de Madagascar.

Deux ans après et presque en même temps, Bernheim (4), Vincent (5) et Abel (6) trouvaient la *symbiose fuso-spirillaire* dans des stomatites ou dans des angines ulcéreuses. Dès lors, les recherches bactériologiques sur cette question se multiplièrent, et l'on connut le rôle si important que joue la symbiose de Vincent en pathologie et particulièrement dans les maladies inflammatoires de la bouche. La plupart des auteurs

1. Miller. Die micoorg. der Mundhöhle. *Leipzig*, 1892.

2. Plaut. Studien zur bakteriellen Diagnostik der Dipht. und der Ang. (*Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1894, p. 920).

3. Vincent. Sur l'étiologie et sur les lésions anat.-pathol. de la pourriture d'hôpital (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1896, p. 492).

4. Bernheim. Ueber einen bakteriologische Befund bei Stomatitis ulcerosa. *Centralblatt f. Bakteriol.*, nos 5 et 6.

5. Vincent. Sur une forme particulière d'angine diphtéroïde. *Bulletins et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 11 mars 1898 et *Presse médicale*, 12 mars 1898.

6. Abel. Zur Bakteriologie der Stomatitis und angina ulcerosa. *Centralblatt f. Bakteriol.*, 15 juillet 1898.

modernes qui ont étudié la stomatite ulcéreuse admettent sa nature fuso-spirillaire (1). Seuls Vincent (2), Marfan, Paisseau lui décrivent plusieurs formes bactériologiques.

On ne devait pas tarder à faire pour la stomatite mercurielle les mêmes recherches que pour les stomatites primitives. Lesueur (3) paraît être le premier auteur qui ait signalé la présence du bacille fusiforme et de spirilles dans la stomatite mercurielle.

Rona (4) dans son mémoire sur les différentes localisations du bacille fusiforme a étudié plusieurs cas de stomatites mercurielles dans lesquelles ce parasite paraissait manifestement en cause, contrairement à Loblowitz (5) qui avant lui n'avait trouvé ce parasite que

1. Voir les publications de :

Salomon. Bakteriol. befunde bei Stomatitis und Tonsillitis ulcerosa (*Deustche med. Wochenschr.*, 1899, Bd. 18, p. 227).

Grenet (H). Sur la nature de la stomatite et de l'angine ulcéreuse. *Soc. de Biologie*, 2 juillet 1904.

Angelici (G). I bacilli fusiformi di Vincent-Miller nell uomo e negli animali. *Policlinico*, 1904.

Eichmeyer (W.). Uber angina ulcerosa-membranosa Plauti, und stomatitis ulcerosa. *Jahrbuch f. kinderheilkunde*, 1905.

2. Vincent. Recherches sur l'étiologie de la stomatite ulcéreuse primitive (*Archives internationales de laryngologie*, mars 1904, et *Société de Biologie*, janvier 1904).

3. Lesueur. Recherches sur la stomatite ulcéro-membraneuse. *Thèse*, Paris, 1900.

4. Rona. Zur Ætiologie und pathogenese der Plant-Vincentschen Angina, der Stomakace, der stomatitis mercurialis gangrænosa, und der Lungengangrän. *Archiv. f. Dermatol. und Syph.*, t. LXXIV, p. 171.

5. Loblowitz. Uber stomatitis ulcerosa. *Wiener mediz. Wochen.*, 1902, nos 48, 49, 50, 51, 52.

d'une façon inconstante. Moutot (1) étudiant 11 cas de lésions ulcéreuses bucco-pharyngées dont une observation au moins se rapporte à un cas de stomatite mercurielle, a toujours rencontré le bacille fusiforme, mais à des degrés de pureté divers et ne conclut pas à sa spécificité. Vincent (2) ayant étudié 5 cas de stomatite mercurielle a trouvé de nombreux bacilles fusiformes, mais toujours accompagnés d'autres microbes et il ne lui a pas semblé que cette bactérie dût avoir dans leur production un rôle prépondérant : « Contrairement, écrit-il, à ce qu'on observe dans les stomatites ulcéro-membraneuses et dans l'angine que j'ai décrite, les fuso-spirilles, malgré leur grande abondance, ne revendiquent pas exclusivement le rôle pathogène dans ces stomatites secondaires. »

Tout récemment le travail de Lagarde (3), basé sur l'examen de 28 stomatites mercurielles ulcéreuses, est venu montrer que l'on trouvait toujours à la surface des ulcérations le bacille fusiforme en grande abondance accompagné soit par les spirilles de Vincent (*spirochètes*), soit par un fin spirille en virgule identique à une espèce décrite par Miller (*loc. cit.*).

Ajoutons cependant qu'en 1907 Almkvist (4) *de Stoc-*

1. Moutot. *Lyon médical,* 1906, p. 687.

2. Vincent. Étiologie des stomatites secondaires, particulièrement de la stomatite mercurielle. *Comptes rendus de la Société de Biologie.* Paris, 1905, p. 774.

3. Lagarde. La stomatite mercurielle maladie fuso-spirillaire (Étude bactériologique et critique). *Thèse*, Paris, 1909.

4. Almkvist. Pathogenese der merkuriellen Stomatitis und Colitis. *Hygiea,* 1907.

Id., Ueber die pathogenese der merkuriel. Colitis und Stomatitis. *Dermatol. Zeits.*, 1906, p. 827.

kholm a tenté de réagir contre ce courant d'idées en attribuant les ulcérations buccales et coliques qui surviennent au cours du traitement hydrargyrique, à des dépôts de sulfure de mercure qui se feraient dans les parois vasculaires.

***

Actuellement l'accord n'est pas unanime parmi les médecins, et l'on peut essayer de les classer suivant leurs opinions : les uns croient encore au rôle direct du mercure dans la genèse de la stomatite. Almkvist leur apporte l'appoint de ses recherches histo-chimiques.

Les plus nombreux au contraire admettent l'identité absolue des diverses stomatites ulcéreuses, qu'elles soient secondaires à une intoxication, ou qu'elles soient primitives, et ils les considèrent les unes et les autres comme l'effet d'une infection locale due à la *symbiose de Vincent*, le mercure ne créant qu'une prédisposition de terrain. Ils s'appuient sur les recherches bactériologiques de ces dernières années. Mais entre ces opinions extrêmes il y a place pour des intermédiaires.

Beaucoup de médecins, et les stomatologistes en particulier, croient que les divers microbes pyogènes de la bouche peuvent, suivant les cas, revendiquer le rôle pathogène, et ils distinguent différentes variétés de stomatites suivant leur formule bactériologique (Vincent, Marfan).

Quelques-uns même pensent que la stomatite mercurielle et la stomatite primitive ne sont pas entièrement identiques. Ils prétendent les distinguer cliniquement

(Grenet, Milian)(1) ou histologiquement (Letulle)(2).

Au surplus, on entend parfois émettre une opinion qui prétend s'appuyer sur la fréquence même des infections fuso-spirillaires : c'est que cette association microbienne n'est qu'un saprophytisme quelconque, sans grande importance pathogène et pouvant se développer sur toutes sortes de lésions buccales.

∴

C'est dans le but d'apporter notre modeste contribution à cette controverse que nous avons entrepris les quelques recherches expérimentales et histo-bactériologiques que nous allons maintenant exposer.

1. Milian. Les stomatites mercurielles frustes. *Progrès médical,* 1909, p. 348 et 513.

2. Letulle. La stomatite mercurielle, *Presse médicale*, 1907, p. 175.

CHAPITRE II

Exposé des Expériences

Nous avons entrepris de provoquer artificiellement des stomatites par l'administration de composés mercuriels aux animaux.

Le choix des espèces constitua pour nous une première difficulté, et les résultats aussi bien que les échecs de certaines de nos tentatives nous paraissent également instructifs. Lorsque nous avons commencé nos expériences, nous savions assez peu de choses sur les effets toxiques du mercure dans la série animale. Les faits anciens épars dans la littérature médicale manquent de précision. Nous savions qu'en 1840 Lambron (1) avait obtenu la stomatite chez le chat. Nous savions également par des publications plus récentes que cet accident peut s'observer chez les grands herbivores, même avec des doses faibles de mercure, comme dans les cas de Bergeon qui observa des stomatites graves chez deux vaches qui avaient été traitées par des frictions

1. Lambron. La tête d'un chat qui pendant trois mois a pris chaque jour à peu près deux grammes d'onguent mercuriel. *Bull. de la Soc. Anat., Paris*, 1840, p. 108.

mercurielles. Moussu (1), dans son *Traité des maladies du bétail*, s'exprime ainsi : « *Les animaux de l'espèce bovine semblent prédisposés à contracter cette affection* (la stomatite mercurielle) *en raison d'une sensibilité toute spéciale qui n'appartient pas aux autres espèces.* »

Mais il nous fallait, pour nos recherches, nous contenter des animaux de laboratoire.

Les expériences de Brissy (2) cependant nous encourageaient peu dans cette voie. Cet auteur en effet au cours des nombreuses injections mercurielles qu'il fit à des cobayes et à des lapins, ne vit jamais survenir de lésions du côté de la bouche. Il nous l'a confirmé verbalement, attribuant cette absence d'accidents à ce que ces animaux avaient les dents saines. Toutefois nous espérions réussir en créant artificiellement des lésions gingivales.

Notre premier lapin reçut d'abord des injections d'huile grise à la dose énorme de 2 centigrammes par kilogramme environ d'abord, puis à dose double ensuite, sans que nous ayons vu se produire le moindre accident du côté de la bouche. Nous fîmes des dilacérations du rebord gingival. Elles ne furent suivies d'aucune inflammation locale notable,

Ensuite, pendant que le lapin était toujours soumis à une mercurialisation intense, des corps étrangers furent introduits sous le rebord gingival. Il ne s'ensuivit qu'une gingivite localisée très légère.

Nous inoculâmes enfin sans succès un peu de putri-

1. Moussu. Traité des maladies du bétail. *Paris*, 1906.

2. Brissy. Recherches expérimentales sur les injections intramusculaires d'huile grise. *Thèse*, *Paris*, 1908.

lage recueilli à la surface d'une ulcération de stomatite mercurielle de l'homme. Puis sous l'influence de la répétition et de l'élévation des doses du toxique, l'animal finit par mourir de cachexie avec de la diarrhée terminale, mais en conservant jusqu'à la fin une bouche en parfait état.

Le deuxième lapin subit tout d'abord les mêmes traumatismes gingivaux et les mêmes tentatives d'inoculation avec le même insuccès, sans être soumis tout d'abord à aucun traitement hydrargyrique. Puis il fut mercurialisé et finit par succomber dans les mêmes conditions que le premier.

Devant l'insuccès de ces tentatives, nous résolûmes de recourir à un autre animal de laboratoire : *le cobaye*.

Le premier cobaye reçut tout d'abord une injection intramusculaire de biiodure à une dose un peu inférieure à 2 centigrammes par kilogramme. Cette dose fut renouvelée deux jours plus tard ; mais l'animal dépérit très rapidement et mourut dès le cinquième jour sans aucune lésion buccale.

Le deuxième cobaye reçut des quantités de biiodure de mercure moins élevées (moins de 5 milligrammes par kilogramme) et ces injections furent répétées tous les deux jours. Aucune stomatite n'apparut. Nous décollâmes le rebord gingival sans qu'il se produisît d'inflammation notable. Puis nous tentâmes avec le même insuccès l'inoculation de fragments de tartre dentaire recueillis dans la bouche d'une femme ayant les dents en mauvais état. L'animal succomba rapidement à la suite d'injections faites à des doses plus élevées, toujours sans présenter le moindre trouble du côté des gencives.

Toutefois, le mode de mercurialisation pouvait être invoqué pour expliquer les échecs de ces premières tentatives. L'huile grise, pouvait-on nous objecter, constitue un mode de mercurialisation parfaitement aveugle. Les recherches expérimentales et histologiques de Brissy (*loc. cit.*) ont démontré que sa résorption n'était jamais complète. L'expérience clinique, ajouterons-nous, l'a depuis longtemps confirmé. Aussi ne prétendons-nous point que le lapin que nous avons traité par l'huile grise ait absorbé tout le mercure injecté. Nous avons donc dans nos expériences ultérieures abandonné ce médicament.

Les animaux suivants (*un lapin et deux cobayes*) ont été traités par des solutions de biiodure de mercure en injections intramusculaires. Mais nous nous sommes demandé si la rapidité avec laquelle le toxique était absorbé sous cette forme, ne les exposait pas (aux doses élevées auxquelles nous voulions l'employer) à des accidents généraux entraînant rapidement la mort. Nous avons donc cherché si un autre mode de mercurialisation ne conviendrait pas mieux.

Merget nous a appris que les vapeurs mercurielles émises à basse température ne donnent *jamais* de stomatite. Cette constatation jointe à l'incertitude de leur absorption nous interdisait d'y avoir recours.

Les frictions nous ont semblé difficilement applicables.

Par la voie digestive, nous craignions de voir survenir, avec les doses que nous pensions être obligé d'employer, des troubles gastro-intestinaux graves par eux-mêmes. De plus, dans ce cas nous ne nous serions pas mis à l'abri d'une objection que malgré son peu de valeur nous tenions à éviter. Nous ne voulions pas

qu'une quantité même minime de mercure pût être en contact à aucun moment avec la muqueuse buccale.

C'est donc aux injections de sels mercuriels insolubles que nous avons, dès lors, eu recours. Nous avons employé diverses huiles au calomel, pour la plupart titrées à 5 centigrammes par centimètre cube. Notre choix s'était donc arrêté au calomel en suspension huileuse quand nous avons, renonçant momentanément aux expériences sur les petits animaux, commencé à expérimenter sur les chiens.

On trouvera à la fin de ce travail les observations des cinq chiens ainsi intoxiqués. Comme la marche des accidents a été dans tous les cas assez analogue, nous nous contenterons d'en tracer ici un tableau d'ensemble.

Les chiens qui nous ont servi ne présentaient aucun trouble de l'état général; leurs mâchoires étaient saines, les dents ne présentaient pas de caries. Le rebord gingival n'était pas décollé, mais présentait toujours une teinte plus rouge que le rebord gingival de l'homme. Nous croyons que cet état est physiologique chez le chien.

Les injections d'huile au calomel ont été faites dans l'épaisseur des muscles des gouttières vertébrales, un peu en dehors de la ligne des apophyses épineuses, dans la région lombaire inférieure, et quelquefois dans la région dorsale.

Elles ont été faites pour la plupart à des doses variant de 1/2 centigramme à 1 centigramme et demi par kilogramme d'animal, et les injections successives étaient espacées à des intervalles de plusieurs jours. Elles étaient bien supportées au début, l'animal montrant en général la même gaieté et le même appétit après qu'avant la première piqûre.

C'est vers le quatrième ou le cinquième jour que nous avons vu, le plus souvent survenir un peu de diarrhée avec quelques stries de sang dans les matières fécales. A ces seuls troubles se bornaient en général les conséquences de la première injection. Nous répétions les piqûres tous les huit jours en moyenne et quelquefois deux fois par semaine. C'est en général après la deuxième injection que les lésions buccales faisaient leur apparition. Une troisième injection était ordinairement nécessaire pour obtenir des accidents graves.

Quelquefois, bien que les précautions usuelles d'asepsie aient toujours été prises et que la peau de l'animal ait toujours été désinfectée à la teinture d'iode, quelquefois nous avons vu survenir des tuméfactions volumineuses aux points piqués, ou de véritables collections fluctuantes, mais ces *abcès aseptiques* se sont en général résorbés après quelques jours, sans ouverture à l'extérieur.

*
* *

Lorsque les accidents buccaux apparaissent, ils sont annoncés par des lésions gingivales tout d'abord assez légères, érosions ou léger gonflement de la sertissure des dents, *sans décollement notable des gencives*. Il ne se produit jamais de déchaussement des dents analogue à ce que l'on observe habituellement chez l'homme. Nous voyons une conséquence de ce peu de tendance à l'envahissement alvéolaire, dans ce fait que nous n'avons jamais observé de nécroses osseuses. Dès que les gencives sont atteintes, l'état général du chien s'aggrave, il perd l'appétit et maigrit ; la diarrhée apparaît

et s'exagère, les évacuations alvines sont fréquentes, bien que peu abondantes ; les matières fécales sont sanguinolentes ou muco-sanguinolentes. Les accidents de stomatite grave apparaissent alors.

On voit en regard des dents les plus saillantes et particulièrement des canines, se former des ulcérations qui, peu profondes le premier jour, grandissent très rapidement ; elles ne sont jamais très creuses. Leurs bords ne sont jamais taillés à pic, ils sont au contraire en pente douce. L'ulcération présente tantôt une coloration grise, tantôt une coloration brunâtre selon que la tendance hémorragique est plus ou moins accusée. Leur surface est assez irrégulière, d'aspect gangreneux, formée de tissu mortifié, son pourtour présente une auréole inflammatoire de peu d'étendue.

Au toucher, une induration de base existe très nettement, parcheminée, mais elle reste, habituellement, superficielle. Si la lésion s'aggrave, la confluence des ulcérations fait que la face interne des lèvres est occupée par une longue bande qui correspond à toute la longueur et qui dépasse la largeur des arcades dentaires. La tuméfaction est peu accentuée, l'adénopathie peu importante.

Les ulcérations de la langue sont difficilement visibles, on ne les constate ordinairement pas du vivant de l'animal, mais nous les avons toujours trouvées à l'autopsie. Leur siège est le même que dans la stomatite de l'homme. Là encore les lésions se trouvent limitées, ou du moins débutent dans les points qui sont en contact avec l'arcade dentaire inférieure. Quand la glossite est étendue, les ulcérations dessinent sur la face inférieure deux lignes latérales larges de quelques mil-

limètres à un centimètre, longues de plusieurs centimètres, qui n'atteignent pas la pointe de la langue en avant, mais qui s'étendent presque jusqu'à sa base en arrière.

Les lésions linguales ressemblent par leur aspect aux lésions des lèvres. Fait curieux, nous n'avons jamais vu chez le chien de gonflement marqué de la langue, qui garde à peu près ses proportions normales, et qui n'a pas tendance à être rejetée hors de la bouche comme il arrive chez l'homme. Cependant l'état saburral, l'aspect villeux, la coloration blanche de la muqueuse du dos de la langue rappellent de très près la stomatite de l'homme. L'haleine a une fétidité caractéristique.

Existe-t-il de la salivation? Nous ne saurions en tout cas en apprécier exactement l'importance.

L'animal bave très peu, les poils des lèvres sont cependant mouillés, mais on ne voit pas s'écouler au dehors cette salive épaisse et filante que sécrètent si abondamment les malades atteints de « ptyalisme » mercuriel. Lorsque l'inflammation de la bouche a atteint ce degré, il a déjà considérablement maigri, bien que le début des accidents ne remonte qu'à très peu de jours. Dès lors l'amaigrissement va faire des progrès très rapides ; l'animal refuse absolument toute nourriture, il ne boit même plus, il approche le museau de l'eau qu'on lui apporte, mais comme il va lui falloir tirer la langue pour boire, la douleur arrête son geste et il détourne la tête. La diarrhée augmente, caractérisée plutôt par la fréquence des évacuations que par leur abondance. Les matières fécales sont sanglantes et muqueuses. L'animal finit après quelques jours par n'évacuer qu'un mélange de mucus et de sang.

Nous n'avons pas observé d'anurie. Quand la mala-

die en est arrivée à ce point de son évolution, la faiblesse du chien est extrême, il demeure immobile et triste. Il ne se lève pas quand on l'appelle, ou s'il se lève c'est en trébuchant.

Alors la mort est proche, elle survient souvent, précédée de quelques convulsions, peu de jours après le début de la stomatite (10 jours seulement dans un cas.)

A l'autopsie les lésions prédominent aux deux extrémités du tube digestif. La bouche présente les ulcérations d'apparence gangreneuse que nous avons indiquées. Celles-ci, d'après nos observations, n'atteignent pas le pharynx ; l'œsophage reste parfaitement sain.

L'estomac vide d'aliments, est rempli d'un mucus épais ; la muqueuse est quelquefois un peu rouge, mais on n'y trouve pas de suffusions sanguines ni d'ulcérations.

L'intestin grêle est également peu lésé, du moins dans ses premières portions. En approchant du cæcum on trouve souvent la muqueuse rouge et congestive avec quelques suffusions hémorragiques. Les lésions plus graves se montrent dès la valvule iléo-cæcale.

Tout le gros intestin apparaît comme à la fois rétracté et épaissi dans ses parois. Il ne contient pas de matières fécales, mais seulement un mucus épais filant teinté de sang. La muqueuse violacée, lie-de-vin, tantôt dans toute son étendue, tantôt par placards, présente souvent de petites érosions superficielles, mais nous n'avons jamais rencontré de colite ulcéreuse véritable.

A l'ouverture du thorax, on trouve les poumons parfaitement sains, le cœur n'a jamais présenté d'endocardite végétante.

Le foie est toujours rouge, congestionné, les veines sus-hépatiques gorgées de sang.

La rate ne présente pas de lésions apparentes.

Les reins n'offrent pas non plus d'altérations macroscopiquement appréciables. Nous n'avons en particulier jamais retrouvé ces concrétions calcaires rénales qu'on décrit dans l'empoisonnement par le sublimé. Il n'y a d'ailleurs jamais eu d'anurie. A l'autopsie on trouvait toujours de l'urine dans la vessie et elle ne contenait souvent qu'une assez faible proportion d'albumine.

En raison du rôle qu'on a longtemps accordé à l'élimination salivaire du mercure dans la genèse de la stomatite, nous avons voulu chez un de nos chiens modifier les conditions de l'expérience par la ligature des canaux de Sténon (1) (Chien F.).

Les accidents buccaux se sont d'ailleurs développés dans les mêmes conditions que chez les autres animaux. Nous n'en avons d'ailleurs pas été surpris car nous n'avions tari par là qu'une des sources de la sécrétion salivaire.

Nous exposerons plus loin les résultats de nos recherches bactériologiques et surtout histologiques.

*
* *

Ayant réussi chez tous les chiens traités par le calomel à obtenir les lésions caractéristiques de la stomatite mercurielle ulcéreuse et surtout ulcéro-gangreneuse,

1. *Notre collègue et ami*, H Bertier, *a bien voulu se charger de l'intervention chirurgicale. Nous lui en adressons nos bien sincères remerciements.*

nous nous sommes demandé si l'emploi de cette même préparation chez les lapins et cobayes, objets de nos premiers et infructueux essais, ne nous donnerait pas des résultats meilleurs.

Nous avons entrepris pour cela de nouvelles expériences portant sur une série de cobayes et une série de lapins. Tous ces animaux reçurent d'abord une injection de biiodure de mercure, puis des injections d'huile au calomel faites les unes et les autres dans les masses musculaires vertébrales au lieu d'élection que nous avons indiqué.

Une série de six cobayes fut intoxiquée de la façon suivante : il s'agissait de cobayes dont les poids variaient entre les limites extrêmes de 550 et 800 grammes. Ils reçurent chacun le premier jour une injection de 5 milligrammes de biiodure de mercure, et de 2 cgr. 1/2 de calomel sous forme d'huile au calomel à 5 °/₀ (soit près de 5 centigrammes par kilogramme).

Huit jours après, quatre animaux sur six étaient morts. Les deux survivants recevaient une nouvelle dose de 2 cgr. 1/2 de mercure le huitième jour, puis une autre le quinzième jour. Au bout de vingt jours, un seul cobaye survivait, et à aucun moment, ni sur le survivant, ni sur les autres, il n'y eut de lésions gingivales.

En même temps nous faisions une expérience analogue sur une série de trois lapins. Ceux-ci pesaient en moyenne 2.500 grammes. Ils reçurent le premier jour en injection intramusculaire dans la région lombaire 1 centigramme de biiodure de mercure et 5 centigrammes de calomel en suspension dans l'huile. L'un des animaux mourait le quatrième jour. Le huitième jour

les deux survivants recevaient une nouvelle dose de 5 centigrammes et autant le quinzième jour. Un lapin survivait encore au bout de vingt jours et aucun des animaux injectés n'avait présenté la moindre lésion buccale.

En résumé, malgré toutes nos tentatives pour obtenir expérimentalement la stomatite mercurielle chez les cobayes et les lapins, malgré les traumatismes et les tentatives d'inoculation, malgré l'emploi de doses énormes de mercure, nos essais sont restés en ce qui concerne ces animaux absolument infructueux. Au contraire en expérimentant sur le chien, sans qu'il fût besoin de créer des lésions gingivales artificielles, nous avons obtenu d'une façon constante au bout de peu de jours l'apparition de gingivite sertissurale et de plaques ulcéro-gangreneuses des lèvres et de la langue, et ces lésions ressemblant à quelques détails près aux stomatites graves de l'homme, amenaient rapidement la mort des animaux si l'on continuait le traitement mercuriel

CHAPITRE III

Étude bactériologique

L'étude bactériologique de la flore buccale des animaux en expérience ne sera pas la partie la plus importante de ce travail. Nous n'avons fait de recherches dans cet ordre d'idées que sur quelques-uns de nos cobayes et de nos lapins et sur les chiens des observations A et F. Nous n'avons pas cru devoir pousser très loin ces recherches bactériologiques parce qu'il nous a semblé, dès le début de nos essais, qu'elles n'apporteraient pas beaucoup de faits nouveaux ; et surtout qu'elles ne nous fourniraient guère d'arguments décisifs et irréfutables.

Le côté bactériologique de cette question a d'ailleurs été l'objet de recherches faites en partant de la stomatite de l'homme. On trouvera en particulier dans la thèse de Lagarde (1) une étude bactériologique très complète de 28 cas de stomatites mercurielles ulcéreuses dont les observations ont été recueillies dans le service de notre maître le Dr Alex. Renault dont nous étions alors l'interne.

1. Lagarde. La stomatite mercurielle, maladie fuso-spirillaire. *Thèse, Paris*, 1909.

Les constatations de cet auteur ont établi que l'on trouve toujours à la surface des ulcérations de la stomatite mercurielle le bacille de Vincent, et il conclut de ses recherches que : « *L'analogie bactériologique, clinique et thérapeutique de la stomatite mercurielle d'une part, et des stomatites primitives (ulcéreuses et gangreneuses) d'autre part, permet de les considérer comme deux formes étiologiques d'une même maladie, déterminée par le spirille fusiforme, spécifique par conséquent et non polymicrobienne.* »

Nous avons fait chez les animaux quelques recherches dirigées dans ce sens, disons tout de suite qu'elles nous ont fourni des constatations moins décisives que l'étude histologique.

Nous avons fait des examens directs, des cultures et des tentatives d'inoculation.

Examens directs. — Ils ont porté sur la bouche d'animaux sains et d'animaux soumis à l'intoxication mercurielle. Chez les animaux sains, quelle que fût leur espèce, nous avons trouvé une flore bactérienne sensiblement identique, aussi n'en donnerons-nous qu'un aperçu d'ensemble.

L'enduit recouvrant les gencives et le collet des dents était recueilli avec le fil de platine aplati en spatule, et le produit du râclage était étalé sur lames. Nous avons coloré nos préparations par les couleurs basiques d'aniline et par la *méthode de Gram*. Nous avons pu faire ainsi cette constatation que dans l'exsudat recueilli, les bactéries décolorées sont beaucoup plus nombreuses que les bactéries qui prennent le *Gram*. Nous ajouterons dès à présent qu'après avoir vu la profusion d'espèces bactériennes de toutes sortes qui pullulent sur

les préparations ainsi obtenues, on est déçu de la faible variété des espèces qui se développent en culture sur les milieux aérobies usuels et même sur le milieu anaérobie de Veillon. Parmi les éléments qui se colorent en violet par la *méthode de Gram*, on pouvait distinguer chez tous les animaux que nous avons étudiés à ce point de vue des formes microbiennes à peu près constamment les mêmes :

Des filaments ordinairement peu nombreux n'atteignant pas la longueur des filaments de *Leptothrix*, mais ayant à peu près les mêmes dimensions transversales ;

Des bacilles, peu nombreux en général, gros, à extrémités carrées, disposés en chaînes assez longues à la manière du *B. Subtilis*. Dans un cas (*Chien A*), nous avons aussi trouvé des bacilles ayant tout à fait la forme et les dimensions du *B. Diphteriæ*. Nous ne les avons d'ailleurs pas retrouvés dans les cultures ;

Des microcoques en très grande quantité, pour la plupart colorés par la méthode de *Gram*, variables par leur forme et leur disposition réciproque. Les uns en diplocoques, les autres en chaînettes, beaucoup formant des amas. Nous y avons souvent distingué des diplocoques encapsulés, ressemblant au pneumocoque.

Les bactéries décolorées par la méthode de *Gram* ont toujours prédominé de beaucoup sur les autres espèces. Nous avons distingué parmi ces bactéries : des filaments qui dans certains cas étaient extrêmement abondants, d'autres fois peu nombreux, qui formaient assez souvent des amas, des touffes. Ces éléments appartiennent sans doute au genre *Leptothrix* et peut-être *Cladothrix*. Cependant, nous avons remarqué plu-

sieurs fois que quelques-uns de ces longs filaments pouvaient se cloisonner à l'une de leurs extrémités, de telle sorte que si l'on n'avait vu que cette partie du filament, on aurait cru qu'il s'agissait d'un streptobacille ; l'autre extrémité du filament ne portait aucune trace de segmentation.

Des bacilles épais et courts, isolés ou disposés en chaînettes, d'autres plus petits ressemblant morphologiquement au *colibacille*, d'autres très fins, peu colorés, souvent incurvés (*spirilles ?*).

Des spirochètes quelquefois assez nombreux, variables dans leurs formes et leurs dimensions, à tours de spire en général peu nombreux et lâches, les uns bien colorables par les couleurs basiques d'aniline, les autres à peine colorables.

Nous n'avons pas toujours trouvé au milieu de tout cela le *bacille fusiforme*, et quand nous avons distingué des bâtonnets ayant des dimensions analogues, avec des extrémités arrondies ou amincies, c'est sans certitude que nous les avons assimilés au bacille de Vincent.

Nous avons fait des examens microscopiques analogues avec le produit obtenu par râclage de la surface des lésions de stomatite chez quelques-uns de nos chiens. Nous avons trouvé à la surface des ulcérations presque toutes les espèces qui existaient dans la bouche des animaux sains, mais les spirochètes étaient toujours devenus fort nombreux, et l'on trouvait toujours une quantité considérable de *bacilles fusiformes*.

Tantôt la symbiose de Vincent tenait au milieu des autres formes microbiennes la place prépondérante, tantôt sa présence en assez grande abondance n'empêchait pas les bactéries de toutes sortes que l'on trouve

dans la bouche des animaux sains d'être prédominantes Nous n'avons même jamais trouvé la symbiose à l'état de pureté. C'est là un fait qui n'avait pas manqué de nous émouvoir, d'autant plus que chez l'homme (voir Lagarde, *loc. cit.*), on trouve habituellement le *bacille fusiforme* et les *spirochètes* à l'état de pureté, ou associés à un petit nombre d'autres espèces. L'étude histologique des ulcérations de la stomatite mercurielle nous donnera l'explication de ces faits.

Quoi qu'il en soit, nous avons trouvé aux *bacilles fusiformes* et aux *spirilles* des lésions du chien, les mêmes caractères qu'ils présentent chez l'homme.

Les *bacilles* sont des bâtonnets longs de 4 à 12 μ en moyenne, rectilignes parfois, mais très souvent incurvés en parenthèse ; ils offrent un assez grand polymorphisme sur lequel tous les auteurs ont insisté. Les plus courts n'ont guère la forme d'un fuseau, ce sont des bacilles à bouts simplement arrondis. Les plus longs au contraire peuvent être très effilés ; ils présentent ainsi quelquefois une double courbure en S très allongé.

On leur voit avec une coloration convenable une structure très nettement granuleuse à granulations ténues. Cet aspect est des plus net sur des bacilles faiblement colorés. On l'étudie mieux encore avec la méthode de Weigert (*méthode pour la recherche histo-chimique de la fibrine*). L'état granuleux est plus marqué dans les formes longues ; les formes courtes en revanche retiennent un peu mieux les colorants (1).

1. Voir les travaux de : Abel, Zur Bakteriologie der Stomatitis und angina ulcerosa, *Centralblatt f. Bakter.*, 15 juillet 1898. —

Le bacille de Vincent est-il cilié ?

Une certaine incertitude règne sur ce point. La difficulté que présente son isolement en cultures pures (nous n'y avons point réussi), empêche d'élucider définitivement cette question. Ce n'est pas qu'elle n'ait fait déjà l'objet de nombreuses études, mais les résultats en sont demeurés assez contradictoires. Ellermann (1), Lewkowicz (2), Muhlens (3) croient avoir cultivé le bacille fusiforme, ils le décrivent comme étant immobile et ne parlent pas de cils. Ellermann distingue même plusieurs espèces différentes de bacilles fusiformes.

Plaut (4) décrit au contraire des cils extrêmement nombreux, formant une sorte d' « *ouate* » autour du bâtonnet qu'il considère comme très mobile. Il les a colorés par une technique spéciale qu'il décrit minu-

Angelici. I bacilli fusiformi di Vincent-Miller nell uomo e negli animali. *Policlinico*, 1904. — Bernheim. Ueber einem bakteriologische befund bei Stomatitis ulcerosa. *Central. f. Bakter.*, 1898, nos 5 et 6. — Salomon. Bakteriol. Befunde bei Stomatitis und Tonsillitis ulcerosa. *Deutsch. med. Woch.*, 1899, Bd. 19, p. 277. – Vincent. Note sur le microbe de la pourriture d'hôpital. *Bull. de l'Acad. de Méd. de Paris*, 4 février 1896. — *Id.* Recherches bactériol. sur l'angine à bacilles fusiformes, *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 août 1899.

1. Ellermann. Zur Kenntniss der Spindelbazillen. *Zeitschr. f. Hyg.*, t. LVI, f. 3, p. 453.

2. Lewkowicz. Ueber di · Reinkulturen des fusiformen Bacillus. *Centralbl. f. Bakteriol.*, 17 mai 1906.

3. Muhlens. Die kultur des Bacillus fusiformis und des Spirochæta dentium. *Zeitschr. f. Hyg.*, t. LV, 1906, p. 81-112.

4. Plaut. Ueber die Geisseln bei fusiformen Bazillen. *Centralblatt f. Bakter.*, t. XLIV, 27 juillet 1907.

tieusement. Veszprémi (1) dans une étude très remarquable sur la symbiose fuso-spirillaire décrit aussi des cils, mais il les décrit d'une manière bien différente de celle de Plaut. Le nombre de cils qu'il figure sur les planches qui accompagnent son travail, leur forme et leur longueur les distinguent absolument de ce que décrit Plaut. Les cils décrits par Veszprémi au *bacille fusiforme* ressemblent un peu à ceux du bacille d'Eberth. Ils ne ressemblent en rien au feutrage de cils extrêmement nombreux, mais assez courts que décrit Plaut. On comprend, si l'on songe qu'il n'est même pas absolument certain que ce soit bien le bacille fusiforme qu'ont cultivé ces auteurs, que la question ne soit pas tranchée. Nous avons fait nous-mêmes quelques essais de coloration des cils du bacille de Vincent, non pas en partant de cultures pures que nous n'avons pas obtenues, mais en prenant comme matériel d'étude le produit de raclage d'angines, ou de stomatites ulcéreuses primitives ou mercurielles. Nous savons combien cette manière d'opérer soulève d'objections quand il s'agit de recherches aussi délicates que celles des cils des bactéries, mais cela vaut autant que de prendre pour matériel d'études des cultures impures.

La technique employée était la suivante : Nous choisissions une ulcération dans laquelle la symbiose fuso-spirillaire était autant que possible à l'état de pureté, et nous faisions une dilution du produit obtenu par raclage, dans une assez grande quantité d'eau distillée.

1. Veszprémi. Züchtungs und Tierversuche mit Bacillus fusiformis, spirochæte gracilis und cladothrix putridogenes. *Centralblatt f. Bakter.*, 1907, XLIV et XLV.

Après avoir laissé tomber les grumeaux au fond du tube dans lequel nous faisions le mélange, nous prélevions dans l'effilure d'une pipette un peu du liquide clair surnageant. C'est ce liquide qui nous servait à la préparation des lames. Celles-ci étaient traitées soit par la méthode de Lœffler, soit par celle de Van-Ermenghem. Dans les deux cas la plupart des bacilles fusiformes ne montraient aucun cil apparent. Mais au milieu d'un grand nombre de bacilles non ciliés, on en trouvait quelques-uns portant un ou deux ou même trois cils latéraux ou terminaux parfaitement distincts, assez courts (3 μ en moyenne) présentant une ou deux incurvations.

Sans doute notre technique prête à des critiques et les manœuvres telles que la récolte du matériel, par exemple, sont un peu brutales pour des recherches aussi délicates. De plus il est certain qu'à la surface des lésions de stomatite ou d'angine ulcéreuse, beaucoup de bacilles sont morts et immobiles. Nous croyons cependant que les résultats ainsi obtenus ne sont pas sans valeur et qu'il y a lieu d'en tenir compte en attendant que l'on connaisse une bonne méthode d'isolement en culture pure.

L'étude du *bacille fusiformé* vivant et de sa mobilité est facilitée par l'emploi de l'ultra-microscope, elle permet de vérifier la description qu'en a donnée Letulle(1), description que nous ne pouvons mieux faire que de reproduire : « Les mouvements de cette bactérie, dit-il,

1. Letulle. Angine de Vincent. *Presse Médicale*, 29 décembre 1900.

se font sur un même plan par oscillation onduleuse rappelant les mouvements d'un poisson. On voit ces innombrables bactéries traverser rapidement le champ de la préparation, et se heurtant à des amas fibrineux, à des îlots de leucocytes agglomérés, revenir sur leur route, ou contourner l'obstacle.

« Il s'agit donc d'une bactérie mobile douée de mouvements ondulatoires dans le même plan : *c'est un spirille.* Au bout de quelques minutes spirilles et spirochètes s'immobilisent et meurent. »

Il est préférable pour bien étudier ses mouvements, que le bacille soit observé dans la salive du sujet malade. Même dans ce cas qui est le plus favorable, il nous a toujours semblé que le nombre des bacilles fusiformes immobiles était bien plus grand que celui des bacilles mobiles. C'est sans doute qu'à la surface des ulcérations beaucoup d'entre eux sont morts ; et cette constatation n'est pas un argument qui puisse plaider contre la mobilité du bacille vivant.

Les *spirochètes* (spirilles de Vincent) qui accompagnent toujours ces *bacilles fusiformes* présentaient dans les lésions des chiens que nous avons examinées à ce point de vue tous les caractères qu'on leur connaît dans l'angine ulcéreuse.

Ce sont des filaments ondulés, dont les plus nombreux décrivent des spires allongées, lâches, irrégulières et très peu nombreuses. D'autres, plus irréguliers ont des spires moins ouvertes et plus nombreuses. Enfin lorsqu'on fait des colorations avec mordançage pour l'examen des cils par exemple, on trouve souvent de fins spirochètes à ondulations serrées (*sp. dentium ?*) qui ne s'étaient pas colorés par les méthodes usuelles.

Collet et Horand (1) ont déjà attiré l'attention sur ce point.

Pour l'étude du mode de locomotion des spirochètes, comme pour celle du bacille fusiforme, l'ultra-microscope rend de grands services. On y retrouve les pseudo-tréponèmes dont parlent Collet et Horand.

Parmi ces spirochètes, beaucoup présentent à l'ultramicroscope un double contour. D'autres apparaissent sous l'aspect d'une ligne argentée unique. Letulle (*loc. cit.*) a très bien décrit leur mobilité : « Très fins, longs, contournés en tire-bouchon ils flottent dans les courants liquides et après être restés quelque temps immobiles, se meuvent brusquement, se tendant et se détendant à la façon d'un ressort à boudin. »

Seuls les fins spirochètes à ondulations régulières et serrées (*sp. dentium*) ont un mode de locomotion différent, très analogue à celui du *tréponème pâle*, et ne déplissent pas leurs ondulations. Remarquons en passant cette particularité qu'il est bon de connaître pour éviter de fâcheuses erreurs dans le diagnostic ultra-microscopique de certaines lésions supposées syphilitiques.

Nous n'avons pas retrouvé chez nos chiens cette forme particulière de symbiose du *bacille fusiforme* avec un fin spirille (*Kommabacillus de Miller ?*) que Lagarde (*loc. cit.*), a rencontré plusieurs fois chez l'homme, et que nous avons cependant revue depuis également chez l'homme.

1. Collet et Horand. De la présence de speudo-tréponèmes pâles dans une angine de Vincent. *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales*, 7 juillet 1907.

Cultures. — Elles ont été faites sur la gélose ordinaire, sur le milieu anaérobie de Veillon et sur les milieux au sérum ou à l'ascite. Nous ne ferons qu'en mentionner les résultats.

Le matériel d'ensemencement a été recueilli dans la bouche saine de quelques-uns de nos lapins, de nos cobayes et de nos chiens, et à la surface de quelques-unes des lésions de stomatite provoquées chez ces derniers.

Les résultats ont été sensiblement les mêmes, qu'il se soit agi de bouches saines ou de bouches malades. Dans l'un comme dans l'autre cas, en milieu aérobie, les colonies de streptocoques et de staphylocoques blancs ou dorés, en proportion variable se sont toujours développées d'une façon prédominante. Nous ne ferons qu'énumérer les autres bactéries que nous avons pu isoler dans l'ordre de fréquence : *B subtilis*, *pneumocoques*, *coli-bacilles* et quelques *moisissures* indéterminées.

C'est surtout le streptocoque pyogène qui s'est développé sur les milieux anaérobies de Veillon. Nous y avons trouvé le *B. perfringens* et un autre bacille indéterminé.

Inoculations. — Nous n'avons pas eu besoin pour obtenir chez le chien le développement de la stomatite, de créer artificiellement des lésions gingivales, ou de tenter des inoculations. L'intoxication mercurielle a suffi à produire tous les accidents, bien que les mâchoires de ces animaux parussent tout à fait saines.

Chez les lapins et les cobayes au contraire, l'intoxication mercurielle ne déterminant pas de lésions buccales, nous avons tenté de favoriser leur apparition par des traumatismes et des inoculations. Les traumatismes

ont consisté en des dilacérations du bord des gencives, et en l'introduction de corps étrangers (fragments de pipettes) entre les gencives et les dents. Toutes ces tentatives n'ont amené que des lésions passagères ou insignifiantes bien qu'elles fussent de nature à créer un point d'appel à l'infection par les microbes de la bouche.

Les *inoculations* proprement dites ont succédé à ces premières tentatives qui étaient demeurées infructueuses. Nous ne nous sommes point servi pour pratiquer ces inoculations de cultures microbiennes, puisque nous n'avons pas réussi à isoler le bacille fusiforme, mais nous nous sommes servi, soit du produit de râclage recueilli à la surface d'ulcérations de stomatites primitives ou mercurielles de l'homme, soit de tartre dentaire. Les gencives étaient décollées dans une étendue de quelques millimètres de la racine des dents, et le matériel d'inoculation était inséré entre la gencive et la dent. Ces tentatives produisirent une légère inflammation passagère, tout à fait limitée au point d'inoculation, sans aucune tendance à l'extension, disparaissant constamment en très peu de jours. Nos tentatives d'inoculation échouèrent donc complètement, et les lapins et cobayes, mercurialisés ou non, ne présentèrent jamais d'accidents de stomatite, tandis que les chiens dont la bouche n'avait été ni traumatisée, ni inoculée en présentèrent toujours sous la seule influence de l'intoxication hydrargyrique.

*
* *

En dehors de nos recherches sur la stomatite, nous avons fait porter quelques examens bactériologiques

complémentaires sur le contenu intestinal. Dans le gros intestin nous avons recherché le bacille fusiforme. Nous ne l'avons trouvé qu'en assez faible quantité avec des spirochètes en petit nombre.

Les bactéries du groupe du coli-bacille et des bactéries anaérobies que nous n'avons pas déterminées toutes, constituaient avec le streptocoque et le staphylocoque les échantillons les plus nombreux de la flore intestinale. Aussi ne croyons-nous pas que la symbiose fuso-spirillaire ait joué un grand rôle, du moins par sa présence, dans la production des accidents de colite hémorragique.

Nos expériences étaient près d'être terminées, quand fut publiée à la Société médicale des hôpitaux de Paris par Thiroloix (1) un cas très curieux d'appendicite avec septicémie due à l'association d'un spirille avec un spirochète. Pensant, bien que l'auteur de la communication n'ait pas précisé ce point, qu'il s'agissait peut-être de la symbiose de Vincent, et que celle-ci par conséquent pouvait peut-être déterminer des phénomènes septicémiques, nous avons immédiatement après la mort de notre dernier chien (*chien F*) recueilli aseptiquement du sang du cœur et nous l'avons porté à l'étuve à 37° pendant plusieurs jours, suivant la technique indiquée par Thiroloix. Mais rien ne s'est développé, le sang placé à l'étuve est demeuré stérile. Il en a été de même des tubes de gélose peptonée qui avaient été ensemen-

1. Thiroloix et Durand. Spirochétémie au cours d'une appendicite aiguë. Hémo et séro-culture. Isolement et culture du parasite. Emploi du « 606 ». Arrêt de la septicémie. *Bull. de la Société médicale des hôp.*, Paris, n° 17, 25 mai 1911, p. 653-662.

cés en même temps avec quelques gouttes de sang. De plus l'examen ultra-microscopique fait aussitôt après la mort ne nous a rien permis d'y découvrir.

Nous avons d'ailleurs pour d'autres motifs des raisons de penser que l'association fuso-spirillaire de Vincent ne tue généralement pas par septicémie.

CHAPITRE IV

Étude Anatomo-Pathologique

Ce que nous ont appris nos recherches bactériologiques se réduit en somme à ceci : qu'à la surface des ulcérations buccales de la stomatite mercurielle du chien on trouve de nombreux bacilles fusiformes associés à des spirochètes plus nombreux encore. C'est une constatation que l'on peut faire chez l'homme avec une netteté plus grande encore, puisque chez ce dernier on trouve très souvent dans les mêmes lésions la symbiose de Vincent à l'état de pureté aussi bien que dans l'angine ulcéreuse. Mais quel est le rôle de ces bactéries? S'agit-il de simples microbes saprophytes, qui ont pu pulluler avec une abondance toute particulière par suite de conditions plus favorables à leur développement? S'agit-il au contraire d'agents pathogènes capables de pénétrer les tissus, d'y végéter et d'y créer les lésions ulcéreuses et nécrotiques?

La non inoculabilité de ces bactéries aux animaux semblerait fournir un argument contre l'hypothèse de leur pouvoir pathogène. Mais l'histologie va nous apporter des constatations nouvelles et nous conduire au contraire à l'affirmation de ce rôle pathogène.

Techniques. — Nos recherches histologiques ont porté sur les ulcérations buccales que nous avions produites expérimentalement sur nos chiens. Nous avons pour cela prélevé des fragments des lèvres et de la langue. Ils étaient fixés dans une solution de formol à 20 %. Nous nous sommes servi plus rarement du liquide fixateur de Dominici qui fournit des images cytologiques parfaites, mais qui avait l'inconvénient de contenir du mercure, ce qui aurait pu nous empêcher de faire, le cas échéant, la recherche histo-chimique de ce métal dans les coupes.

Nous avons également recueilli et fixé des fragments de différents organes, spécialement du gros intestin, du rein et du foie, les deux premiers particulièrement pouvant nous fournir d'intéressantes constatations. L'inclusion des fragments était faite à la paraffine en passant par l'acétone comme solvant.

Nous avons fait de nombreuses colorations, les unes destinées à la recherche des microbes dans les coupes, les autres plus spécialement destinées à l'étude histologique. Ce sont les méthodes de recherche des microbes dans les coupes qui nous ont fourni les constatations les plus importantes.

Nous avons tout d'abord employé la *thionine phéniquée*. Ce colorant nous a permis de distinguer les *bacilles fusiformes* dans la profondeur des tissus, mais nous avons ensuite employé de préférence le *bleu polychrome de Unna* qui donne des images plus nettes. Il faut pour cela, après surcoloration de la coupe, décolorer non pas avec le liquide spécial de Unna (*Glycerinæthermischung*) ni avec l'*orange-tannin*, mais simplement avec l'alcool absolu pur ou très légèrement acidifié. On voit égale-

ment très bien le *bacille fusiforme* par la méthode de coloration de Dominici (*eosine, bleu de toluidine*) mais cette méthode exige une fixation préalable par le fixateur de cet auteur (1).

Nous avons pour toutes les stomatites étudiées, traité les coupes par la *méthode de Gram*. Nous en avons également traité par la méthode de Weigert pour la recherche de la fibrine. Nous procédions de la manière suivante :

1° Coloration de la coupe dans une solution de *violet de gentiane* dans l'eau d'aniline pendant dix minutes. (Ce colorant est le même que celui dont on se sert pour la *méthode de Gram*. Il doit être préparé extemporanément.)

2° Séjour de deux à cinq minutes dans la solution iodo-iodurée de *Gram*.

3° Lavage à l'eau distillée. Puis on sèche la coupe au papier buvard, et au lieu de la décolorer par l'alcool absolu, on emploie un mélange à parties égales d'*huile d'aniline* et de *xylol*, ou même *l'huile d'aniline* pure. Il ne faut pas pousser trop loin la décoloration.

Si les préparations sont réussies, on distingue dans les coupes, non seulement la fibrine, mais aussi les bacilles de Vincent qui ne sont pas complètement décolorés, et qui apparaissent sur le fond très clair de la

1. Ce fixateur est composé de :

Solution saturée de sublimé	88 parties
Formol à 40 %	12 parties
Teinture d'iode	quantité

suffisante pour obtenir une couleur vin de Porto clair.

coupe avec une merveilleuse netteté. Rona (1) avait déjà indiqué cette méthode pour la recherche des bacilles fusiformes. « *Sur frottis, dit-il, ils ne prennent pas le* Gram *ni le* Weigert; *dans les tissus, ils ne prennent pas le* Gram, *mais prennent le* Weigert. »

Nous croyons qu'il y a quelque exagération dans cette distinction. Il y a là surtout une question de degré dans l'intensité de la décoloration, et celle-ci est en effet plus rapide, plus brutale sur des frottis que dans des coupes histologiqnes.

Nous avions avant de connaître la technique de Rona, obtenu des résultats analogues par la méthode suivante : Les coupes étaient colorées comme pour la *méthode de Gram,* le temps de séjour dans les différents liquides étant au moins doublé. Puis la coupe était traitée rapidement par l'alcool absolu, non pas pour la décolorer, mais simplement pour la deshydrater. On arrêtait ensuite l'action de l'alcool absolu par le *xylol.*

Puis la coupe, toujours colorée en violet opaque était traitée par l'*essence de girofle*, en surveillant attentivement pour éviter une décoloration trop complète.

Dans ces conditions le bacille de Vincent est parfaitement visible, plus ou moins granuleux, et apparaît avec une netteté parfaite comme sur les coupes traitées par la méthode de Weigert.

Ces réactions de coloration sont constantes, et il y a là vraiment quelque chose de très spécial au *bacille fusiforme.*

1. S. Rona. Zur Ætiologie und pathogenese der Plaut-Vincentschen Angina, der Stomakace, der Stomatitis mercurialis gangrænosa, und der Lungengangrän. *Archiv. für. Dermatologie und Syph.*, t. LXXIV, p. 171.

Nous avons recherché à plusieurs reprises dans nos coupes de stomatite les spirilles de Vincent. Ceux-ci n'étaient pas visibles sur les préparations traitées par les procédés que nous venons d'indiquer. Nous avons eu recours à la méthode d'imprégnation à l'argent de Levaditi pour les mettre en évidence et nous y avons réussi pleinement. Veszprémi (1) avant nous avait appliqué le même procédé à certaines lésions fuso-spirillaires et avait vu que le spirochète pouvait être ainsi coloré. Nous avons cru obtenir des résultats plus favorables en modifiant très légèrement le premier procédé de Levaditi. Ces modifications consistent simplement à diminuer un peu le titre de la solution de nitrate d'argent et à augmenter par compensation le temps pendant lequel la pièce y séjourne.

Voici exactement le procédé que nous avons employé :

1° Fixation au *formol* à 20 °/₀.

2° Séjour de vingt-quatre heures dans l'*alcool absolu*.

3° Après l'alcool absolu, les pièces sont placées à l'étuve à 37° dans une solution de *nitrate d'argent* à 1 °/₀. Séjour à l'étuve de quatre jours au moins.

4° Sans lavage, les pièces au sortir du bain de nitrate d'argent sont placées, pendant vingt-quatre heures à la température du laboratoire, dans la *solution réductrice* de Levaditi :

Acide pyrogallique. . . .	4 grammes.
Formol à 40 °/₀.	5 cent. cubes.
Eau distillée.	100 cent. cubes.

1. Veszprémi. Züchtungs und Tierwersuche mit Baccillus fusiformis, Spirochæte gracilis und Cladothrix putridogenes, *Centralblatt f. Bakter.*, 1897, t. XLIV et XLV.

5° Les pièces, au sortir du bain réducteur, sont lavées pendant plusieurs heures à l'eau distillée, puis déshydratées par l'alcool absolu, et incluses à la paraffine en passant par le xylol.

Nous n'avons jamais eu de précipités gênants en nous conformant à la technique que nous venons d'indiquer et l'imprégnation des spirochètes s'est faite avec une parfaite netteté (*Fig.* 2).

Telles sont les techniques que nous avons appliquées à la recherche et à l'étude des microbes dans les coupes. Celles que nous avons employées pour l'examen histologique proprement dit ont été plus simples. Ce sont les colorations aux bleus basiques (*bleu de Unna*, *thionine*), la coloration à l'*hématéine-éosine*, ou *l'éosine-bleu de toluidine* (Dominici). Pour l'étude du tissu fibreux nous avons employé la méthode de Van Gieson ; pour le tissu élastique l'*orcéine acide* de Unna ; pour la fibrine, la méthode de Weigert que nous avons déjà décrite. Pour la recherche des pigments trouvés dans les lésions nous avons toujours employé la méthode de Mac Callum qui permet de caractériser les *pigments contenant du fer*, dérivés de l'*hémoglobine :* Séjour de la coupe, de deux à six heures à l'étuve à 37° dans une solution d'acide sulfurique pur à 4 °/₀ dans l'alcool absolu. Traitement par une solution aqueuse à 2 °/₀ de ferro-cyanure de potassium acidifiée par l'acide chlorhydrique (0,50 °/₀). Nous avons également traité ces pigments par la méthode préconisée par Almkvist (1) pour caractériser le sulfure de mercure qu'il prétend

1. Almkvist. Ueber die pathogenese der merkuriellen Colitis und Stomatitis, *Dermat. Zeitschr.*, 1906, p. 827.

trouver dans certaines lésions chez les individus atteints d'accidents hydrargyriques. Il expose ainsi sa technique à laquelle nous nous sommes conformé : « Pour déterminer la nature de ces dépôts (de sulfure de mercure), j'ai essayé de trouver des réactions chimiques et j'ai constaté que ces dépôts étaient solubles dans le « jodspiritus » (alcool iodé ?), dans la solution iodo-iodurée, et dans une solution de sulfate de soude à laquelle on ajoute de la lessive de soude. Par contre, ces dépôts sont insolubles dans une solution d'iodure de potassium et dans l'acide nitrique... Ces réactions concordent tout à fait avec celles du sulfure de mercure ».

Constatations bactériologiques. — Les constatations bactériologiques que nous avons faites sur les coupes des stomatites mercurielles du chien concordent absolument avec ce qu'on a décrit dans les différentes maladies fuso-spirillaires.

La plus ancienne des descriptions anatomo-bactériologiques relatives à ces maladies est celle que Vincent (1) publia il y a près de quinze ans dans son premier mémoire sur la *pourriture d'hôpital ;* aussi pourrons-nous faire à cette description des emprunts qui s'appliqueront à merveille à la stomatite mercurielle.

Les préparations colorées par la *thionine,* ou mieux par *le bleu polychrome de Unna* « montrent, à un faible grossissement deux zones bien distinctes : l'une superficielle, d'une épaisseur de un demi à deux et même trois millimètres constituée par l'exsudat diphtéroïde.

1. Vincent. — Sur l'étiologie et sur les lésions anatomo-pathologiques de la pourriture d'hôpital, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1896, p. 492.

Cette couche est, dans sa partie libre, de couleur gris bleuâtre, et parcourue par de fines stries plus foncées. Elle est remarquablement pauvre en éléments cellulaires.

« Dans sa portion profonde elle prend une coloration d'un bleu intense. En ce point, en effet, se trouve la *couche active de prolifération bactérienne*, formant une sorte de buisson très compact, surtout au niveau de sa base d'implantation, et d'où irradient des prolongements rameux élégants qui se répandent en s'amincissant dans l'épaisseur de la fausse membrane.

La deuxième zone sous-jacente à la précédente, est formée par des tissus mortifiés, infiltrés de sang, toujours profondément altérés par l'évolution parasitaire. Quelle que soit la nature de ce tissu toute trace de structure définie y a disparu sur une certaine épaisseur. Au-dessous et au voisinage immédiat du district microbien, existe une agglomération particulièrement abondante de cellules embryonnaires, sorte de barrière de défense que l'organisme essaye en vain d'opposer à l'envahissement microbien. »

En résumé, on est frappé à un faible grossissement par l'existence de ces deux zones d'aspect tout différent. La première, la plus superficielle, que Vincent appelle zone d'exsudat diphtéroïde est en réalité une *zone de nécrose*, elle n'est pas constituée par un exsudat, elle est au contraire faite de tissus sphacelés, *c'est une escharre*.

Zone de nécrose.— A un plus fort grossissement, on voit bien quelle est l'exacte constitution de cette partie de la lésion, et sur les coupes colorées par un bleu basique, on peut étudier les trois couches qu'on y distingue. Ce sont :

a) *Une couche superficielle, polymicrobienne*, constituée d'une infinité de bactéries de toutes sortes. Cette région est caractérisée par une grande affinité pour les colorants basiques, elle se colore en bleu foncé par les bleus, en violet par l'hématoxyline.

L'épaisseur de cette couche est très variable suivant que la surface de la lésion est plus ou moins déchiquetée. Dans certains cas, la surface étant très anfractueuse et irrégulière, elle paraît plus épaisse, c'est que les germes de la bouche se sont développés au milieu de toutes les anfractuosités. Ils semblent pénétrer l'escharre. En réalité un examen attentif montre qu'ils ne la pénétrent pas, ils s'insinuent et pullulent simplement au milieu de ses anfractuosités. Quand la surface de l'ulcération est plus régulière, plus lisse, on voit très nettement que la couche polymicrobienne superficielle ne constitue qu'un enduit très mince. Les bactéries qu'on y distingue appartiennent aux formes que nous avons déjà indiquées (voir *Étude Bactériologique*), elles comprennent des filaments fort longs, des bâtonnets et surtout d'innombrables microcoques. Un assez grand nombre de ces microbes restent colorés par la *méthode de Gram*, et sur des préparations ainsi traitées la surface de l'ulcération se dessine à l'œil nu en une mince bordure violette.

b) *La deuxième couche, de nécrose* proprement dite vient immédiatement au-dessous de la précédente. Vitreuse et vaguement fibrillaire avec les colorants ordinaires, les méthodes bactériologiques y montrent la présence de bâtonnets assez nombreux. On y voit aussi des pigments et des débris de tissu mortifié. Les bâtonnets présentent une assez grande longueur qui

atteint et dépasse souvent 10 μ. Leur largeur est en moyenne de 1 μ, leurs extrémités sont souvent effilées en pointe, quelquefois arrondies ; beaucoup sont légèrement incurvés en virgule ou en parenthèse, quelques-uns ont une double courbure en S très allongé. On en voit même d'aspect filamenteux (formes d'involution).

Tout cela est décoloré sur les coupes traitées par la *méthode de Gram*. En revanche, ainsi que nous l'avons indiqué, la méthode de Weigert permet parfaitement leur étude. Dans ce cas, ils se montrent granuleux, c'est-à-dire inégalement colorés dans leur continuité, avec une succession d'espaces plus clairs et plus foncés. Cet aspect est d'autant plus marqué que la décoloration a été poussée plus loin, et il arrive un moment où ces microbes n'apparaissent plus que sous forme de granules isolés. Sur les coupes de pièces traitées par la méthode de Levaditi, les *bacilles fusiformes* se sont relativement mal imprégnés ; on les distingue fort bien, mais ils n'ont pas pris une teinte franchement noire, ils se sont seulement colorés en brun. Les *spirochètes* au contraire réduisent énergiquement l'argent et se détachent en noir d'encre sur le fond jaunâtre de la coupe. Ils sont du reste assez rares dans cette région. Cette couche de nécrose caractérisée par la présence des *bacilles fusiformes* disséminés en quantité modérée, à *l'exclusion de tout autre élément vivant* offre une épaisseur extrêmement variable suivant les lésions qu'on examine. *Elle peut manquer totalement*. C'est que son épaisseur est fonction de la tendance gangreneuse du processus infectieux. Les lésions simplement ulcéreuses et superficielles ne s'accompagnent pas de nécrose

étendue des tissus et cette zone manque. Dans les stomatites franchement gangreneuses, au contraire, la destruction des tissus est brutale et atteint une assez grande profondeur. Alors la couche que nous décrivons peut être très épaisse mais, même dans ce cas, la symbiose fuso-spirillaire l'occupe seule, comme si, absorbant toute la capacité nutritive du milieu, elle le rendait inapte à la culture des autres germes.

c) *La troisième couche, de prolifération bacillaire (couche active de prolifération bactérienne de* Vincent) est caractérisée par la présence des mêmes bâtonnets, mais là, ils ne sont plus semés d'une manière relativement discrète, ils pullulent au contraire avec une extraordinaire abondance, formant un inextricable feutrage. Ces innombrables bacilles se groupent en faisceaux dans lesquels les bâtonnets restent parallèles les uns aux autres. Les traînées bacillaires se disposent elles-mêmes en tourbillons irréguliers, si bien que leur disposition rappelle celle des cellules dans les sarcomes fasciculés. Les bâtonnets se présentent tantôt suivant leur axe, et ils apparaissent alors comme un simple point arrondi, tantôt perpendiculairement à leur axe, et alors on peut étudier leur forme allongée, souvent incurvée, à bouts amincis ou arrondis. Vincent avait remarqué que les bacilles sont un peu plus courts dans cette couche que dans la précédente. Cela tient vraisemblablement à l'intensité de leur prolifération qui paraît se faire par segmentation transversale. Les formes diplobacillaires qui sont fréquentes témoignent de la réalité de ce mode de reproduction.

On met en évidence d'une façon parfaite la couche de prolifération bacillaire par la méthode de coloration de

Weigert. On la voit alors se continuer insensiblement vers la surface avec la couche nécrotique précédemment décrite, tandis qu'elle est nettement arrêtée du côté de la profondeur par l'infiltration inflammatoire. Là où les bacilles pullulent, toute vie cellulaire a cessé, tout noyau a disparu ! Quelques faisceaux microbiens s'insinuent entre les amas leucocytaires, mais c'est à la faveur des travées fibreuses qu'ils avancent vers la profondeur. Il est très remarquable que les *bacilles fusiformes* ne végètent pas dans les tissus vivants : ils n'avancent vers la profondeur en rangs serrés, qu'à la faveur des progrès de la nécrose qui est d'ailleurs très probablement le fait de leurs toxines. C'est en quelque sorte une bataille rangée qui se livre entre les bacilles envahisseurs, et les leucocytes que l'organisme cherche à leur opposer.

A l'aide des imprégnations à l'argent, on retrouve aussi dans la couche de prolifération bacillaire les *spirochètes de Vincent*. Ils ne sont pas très nombreux, et présentent les caractères que nous avons indiqués en décrivant la couche précédente.

Zone de réaction inflammatoire. — Nous l'étudierons plus loin au point de vue histologique. Nous ne nous occuperons ici que de son envahissement par les agents pathogènes. On a cru longtemps que cette région où s'accumulent les leucocytes venus par diapédèse n'était pas encore infectée. En effet, les *bacilles fusiformes* n'y pénètrent pas, ils se contentent de la refouler vers la profondeur par le mécanisme que nous venons d'indiquer. On n'y trouve jamais de microbes pyogènes, ni sur des coupes traitées par la *méthode de Gram*, ni sur celles traitées par le *bleu polychrome ou la thionine*. C'est Veszprémi (*loc. cit.*) qui le premier vit en étudiant

des lésions d'infection fuso-spirillaire que *le spirochète pénètre bien les tissus, et les pénètre même fort loin, bien au delà de la zone envahie par le bacille fusiforme.*

On trouve le *spirochète* dans presque toute l'épaisseur de la zone inflammatoire ; il s'y trouve disséminé, réparti d'une façon irrégulière. On le trouve assez abondamment autour des vaisseaux qu'il pénètre peu. Il est remarquablement abondant dans les petits foyers d'hémorragie interstitielle, où on le trouve quelquefois formant de véritables feutrages. Ailleurs il est plus discrètement répandu. La forme et l'aspect sous lesquels se présente le spirochète le différencient nettement du tréponème de la syphilis. Il n'a pas sa régularité, ses tours de spire serrés. Beaucoup plus irrégulier, à spires inégales et lâches, il se laisse déformer par la pression des éléments anatomiques qui l'entourent. Souvent dans les coupes, il paraît court, c'est qu'il a été divisé par le rasoir. (Nos coupes étaient faites à une épaisseur de 4 μ.) On voit donc que le *spirochète* pénètre bien plus profondément que le *bacille fusiforme* ; il semble à ses localisations, que ce soit lui qui détermine les réactions inflammatoires, et il paraît bien en particulier jouer un rôle important dans la production des suffusions hémorragiques où on le rencontre en abondance.

On est ainsi amené à penser que son rôle prime celui du bacille fusiforme, l'action pathogène de ce dernier lui étant peut-être subordonnée.

Constatations histologiques. — Lorsqu'on examine une coupe de stomatite mercurielle colorée par l'une des méthodes histologiques usuelles, on retrouve les zones bien tranchées, d'aspect différent que nous venons de signaler. L'une, d'épaisseur très variable, suivant l'in-

tensité du processus gangreneux, dans laquelle toute structure cellulaire a entièrement disparu ; l'autre de défense, riche au contraire en cellules. Letulle (1) a déjà décrit la *zone de nécrose* dans l'étude très complète qu'il a faite d'un cas mortel de stomatite mercurielle.

En dehors des bactéries et des débris de tissus que renferme cette couche, on trouve souvent mais cependant pas d'une façon constante, des dépôts pigmentaires tantôt très légers, tantôt au contraire assez abondants pour former des taches jaunâtres visibles à l'œil nu sur la coupe. Le pigment présente sur les granulations les plus fines une teinte jaune. D'autres plus grosses ont une coloration plus foncée allant jusqu'au brun noirâtre. Tantôt ces petites granulations sont irrégulièrement réparties, semées sans ordre, disséminées çà et là, sablant le champ microscopique ; tantôt au contraire elles se groupent et si l'on étudie les petits îlots de pigments dans la profondeur de l'escharre, on voit que ce sont souvent des leucocytes ou des hématies qui se sont ainsi surchargées de granulations brunes. Grâce à cette infiltration pigmentaire, on distingue encore la forme des éléments, bien que la cellule elle-même ait été complètement détruite. En réalité il est peu probable qu'il s'agisse d'un phénomène de phagocytose, que le leucocyte se soit lui-même chargé de pigment, car on voit dans de petits vaisseaux et dans les foyers hémorragiques un grand nombre d'hématies qui ont subi une surcharge pigmen-

1. M. Letulle. La stomatite mercurielle. *Bull. et mém. de la Soc. anatomique de Paris*, 1907, p. 85.

taire aussi considérable que celle des globules blancs. La présence de pigment n'est pas constante dans les lésions de stomatite mercurielle, nous l'avons déjà dit, et lorsqu'ils existent, ils témoignent toujours de la production à un moment donné de petits épanchements sanguins. Il n'en existait pas dans le cas de Letulle : « Nulle trace d'hémorragies, dit-il ; pas d'exsudats fibrineux ou fibrinoïdes ; aucun dépôt de pigments hémoglobiniques. »

Almkvist (*loc. cit.*) qui a décrit des dépôts brunâtres qu'il considère comme du sulfure de mercure, dans les lésions de stomatite et de colite mercurielle, préconise pour leur caractérisation l'emploi d'une solution iodo-iodurée.

Il ne nous a pas semblé qu'après le séjour dans une semblable solution la quantité des pigments jaunes, ocres ou bruns ait été diminuée. Au contraire sur les coupes traitées par la méthode de Mac Callum, les grains brunâtres disparaissaient complètement de la zone de nécrose en donnant avec une netteté variable la coloration bleue caractéristique des pigments ferriques. En somme s'il faut faire de la solubilité dans la liqueur iodo-iodurée une réaction histo-chimique caractéristique du sulfure de mercure, nous doutons d'en avoir rencontré dans nos coupes. Il est infiniment plus probable que le pigment dérive de la matière colorante du sang. On assiste pour ainsi dire à sa formation. Dans les régions profondes où il commence à apparaître, c'est dans les vaisseaux qu'on le voit se former. Plus superficiellement, dans l'escharre on le retrouve par places en grande abondance, alors que dans d'autres points ou sur d'autres coupes il peut manquer. Quelquefois,

comme le faisaient prévoir les constatations de Letulle, le pigment manque totalement.

La *zone de réaction inflammatoire* de défense succède à la zone de nécrose. Elle est caractérisée par une accumulation de cellules migratrices. Bien que l'infiltration qui en résulte soit par places assez dense, on est cependant frappé du peu de profondeur des lésions. Le tissu infiltré ne forme qu'une mince bande au-dessous de l'escharre, et cette zone bien limitée du côté de la surface se continue au contraire du côté des tissus sains par une transition insensible. L'épaisseur de tissu infiltré ne dépasse souvent pas un millimètre, tandis que l'escharre peut avoir beaucoup plus.

Si l'on examine la zone de réaction inflammatoire, on peut lui distinguer deux couches (dont les limites ne peuvent pas d'ailleurs être tracées d'une façon très précise) suivant que les cellules qui s'y trouvent offrent ou non des lésions dégénératives. Celles-ci s'accusent au contact de la zone nécrotique, et l'on peut décrire :

Une couche superficielle de dégénérescence pyknotique dans laquelle les noyaux qui se colorent encore sont pour la plupart arrondis en boule ; et suivant que la dégénérescence est plus ou moins avancée, cette boule est à peine teinte par les couleurs basiques, ou bien, au contraire, elle a conservé ses affinités de coloration, mais elle se teint d'une façon uniforme et massive. Suivant que le processus nécrotique est plus ou moins avancé, les protoplasmes ont ou non disparu, mais il est presque toujours déjà devenu impossible d'en distinguer les contours avant la destruction complète du noyau.

En même temps qu'ils subissent ces altérations, certains leucocytes se chargent quelquefois de pigment brun.

La plupart des noyaux subissent la transformation pyknotique. Les cellules conjonctives restent assez longtemps reconnaissables à leur forme et à leur volume, puis elles présentent des altérations analogues, leur noyau se condense, on n'y distingue plus de nucléoles. Les leucocytes polynucléaires subissent la même condensation nucléaire, ils finissent souvent par ressembler à des lymphocytes et c'est probablement ce qui fait que Vincent (*Annales de l'Inst. Past.* 1896) parle d'infiltration embryonnaire dans son mémoire sur les lésions de la *pourriture d'hôpital*. Au dernier degré de la dégénérescence cellulaire on ne retrouve plus qu'un reste de noyau au milieu d'une vacuole. Nous verrons plus loin que certains tissus résistent mieux à la nécrose. Dans la couche de dégénérescence pyknotique il est très fréquent de trouver des globules rouges épars ou collectés en foyers hémorragiques, mais il y a de grandes différences à ce sujet d'un cas à l'autre, et les épanchements sanguins interstitiels peuvent manquer totalement.

La couche profonde, d'infiltration polynucléaire, ordinairement bien plus étendue que la première, se continue avec les tissus sains par une transition insensible. L'infiltrat cellulaire est constitué en majeure partie par des leucocytes polynucléaires venus par diapédèse. Ils sont pour la plupart déformés par pression réciproque, ou comprimés entre les faisceaux du tissu fibreux, et leur noyau s'est alors étiré ou aplati. Les cellules fixes du tissu conjonctif perdent leur forme et tendent à

s'arrondir, à se gonfler, sans jamais prendre cependant l'aspect des cellules embryonnaires. Les vaisseaux sont dilatés, remplis de globules rouges, mais non thrombosés, sans lésions inflammatoires. Au contraire, des vaisseaux lymphatiques peuvent se montrer dans les coupes, remplis de globules blancs, témoignant du processus lymphangitique. En traversant la zone inflammatoire, les muscles et les nerfs peuvent présenter des lésions que nous exposerons plus loin. Là encore, du moins quand il existe des hémorragies interstitielles on peut retrouver des pigments qui offrent les mêmes caractères que ceux de la zone nécrotique, et que nous considérerons comme dérivés de l'hémoglobine. Signalons la présence possible de quelques cellules à type de mastzellen.

Nous n'avons trouvé dans les tissus que fort peu de coagulations fibrineuses. Plus profondément, dans les régions saines, du moins en apparence, nous avons cherché les lésions qui ont été décrites par Letulle (*loc. cit.*), dans un cas de glossite mercurielle. A ce propos, nous rappelons que chez l'homme, cette affection peut s'accompagner d'un œdème énorme de la langue, qui ne trouve plus à se loger entre les arcades dentaires et qui est projetée au dehors de la bouche. Tel était le cas de la malade qui a fourni à Letulle l'occasion de son examen histologique, de plus la lésion était relativement ancienne. Chez nos chiens au contraire, il n'y a jamais eu que fort peu d'œdème de la langue et l'évolution des accidents a été bien plus rapide ; aussi n'est-il guère surprenant que nous ayons cherché vainement les lésions dégénératives musculaires que cet auteur a décrites. Tout ce que nous avons

remarqué à distance de la plaque ulcéro-gangreneuse, c'est ça et là une ébauche de « désintégration fibrillaire »(Letulle).

Nous devons enfin attirer l'attention sur les lésions que présentent habituellement les papilles linguales à proximité de l'ulcération. Là elles apparaissent tuméfiées et pleines d'un infiltrat qui distend la papille et qui est constitué en dehors d'une légère prolifération des cellules fixes, et parfois de quelques cellules plasmatiques, presque exclusivement par des leucocytes polynucléaires. Quand on arrive aux bords de la plaque de stomatite, les lésions papillaires apparaissent plus avancées, une abondante exocytose se produit dans les couches épidermiques, et l'on remarque que le revêtement épithélial se rompt *sur les côtés de la papille* et non au sommet. Il est également curieux que dans l'intervalle de deux papilles tuméfiées et bourrées de leucocytes polynucléaires, les couches superficielles du derme puissent ne présenter aucune trace d'inflammation. L'épithélium au voisinage des ulcérations, ailleurs que sur la face dorsale de la langue, montre des altérations cellulaires tout à fait variables suivant les cas, *spongiose* et *vacuolisation des noyaux* surtout.

Nous allons maintenant faire l'analyse des lésions que peuvent présenter les différents tissus suivant qu'ils ont subi des altérations plus ou moins profondes.

Nous avons presque toujours trouvé les *muscles striés* à peu près intacts en dehors de la zone inflammatoire. Lorsqu'ils y pénétrent ils ne subissent tout d'abord aucun changement d'aspect. L'infiltrat cellulaire a peu de tendance à dissocier les cellules musculaires, il se dis-

pose plutôt dans l'intervalle des faisceaux. C'est quand elles arrivent à proximité de la zone nécrotique que leur noyau perd sa colorabilité. Il a complètement disparu quand la fibre musculaire atteint cette zone ; puis le muscle prend bientôt sa striation transversale, tandis que la striation longitudinale peut au contraire s'accentuer par dissociation fibrillaire. Les muscles mortifiés gardent donc dans l'escharre pendant quelque temps assez de caractères pour être reconnus à leur colorabilité et à leur striation.

Le tissu conjonctf pour les mêmes raisons que nous avons exposées à propos des muscles striés ne présentait pas les lésions de sclérose molle qui ont été décrites dans le cas de Letulle. Dans la zone de réaction inflammatoire, les cellules conjonctives se gonflent un peu, perdent leurs prolongements et finissent par être détruites par le mécanisme que nous avons indiqué plus haut. Les fibres conjonctives résistent beaucoup mieux que les éléments nobles du tissu. L'infiltrat écarte leurs faisceaux, distend leurs mailles et se dispose dans leur intervalle. Les *bacilles fusiformes* au contraire paraissent y pénétrer avec prédilection, et poussent ça et là au milieu d'eux des prolongements qui pénètrent irrégulièrement la zone inflammatoire. Dans l'escharre où toute structure cellulaire a disparu, on les retrouve : ils en constituent la plus grande partie et se reconnaissent à leur coloration par la méthode de Van Gieson, car leurs affinités tinctoriales n'ont pas entièrement disparu.

Les fibres élastiques résistent au dire de Letulle : « La plaie, dit-il, est constituée par un tissu mortifié dans lequel tous ou à peu près tous les éléments sont devenus

méconnaissables, sauf le squelette élastique des vaisseaux englobés au milieu des parties sphacélées, comme on le voit en traitant les coupes par l'*orceine* ou le Weigert. » Dans les lésions de nos chiens nous avons retrouvé quelquefois cet aspect. Mais c'est là un fait dont il ne faut pas faire une règle, et très souvent nous avons vu les fibres élastiques disparaître complètement dans la zone de nécrose. Le tissu élastique des vaisseaux peut même présenter des lésions importantes dès la zone de réaction inflammatoire.

Les vaisseaux sont lésés assez tardivement. L'infiltrat inflammatoire ne pénètre pas leurs parois, et d'autre part les lésions endo-vasculaires manquent ou n'apparaissent que tout près de la zone de nécrose. L'absence de thrombose en particulier mérite d'être signalée.

Les vaisseaux voisins des régions sphacélées cependant présentent souvent une prolifération marquée des cellules endothéliales qui se gonflent. Ces cellules peuvent contenir des pigments comme l'a indiqué Almkvist, et nous aurons l'occasion de discuter le rôle qu'il leur attribue.

La tunique musculaire des artérioles se tuméfie, les fibres élastiques de l'adventice se dissocient d'assez bonne heure, tandis que la lame élastique interne résiste plus longtemps. C'est de dehors en dedans que les vaisseaux voient leurs parois se dissocier, les veines étant plus rapidement détruites que les artérioles, et dans un dernier degré on ne reconnait plus leur emplacement qu'aux amas pigmentaires qu'ils ont laissés, à moins que les lames élastiques n'aient résisté et n'indiquent mieux encore leurs contours. Pour ce qui

est des capillaires distendus, on voit leurs cellules proliférer et se tuméfier avant qu'ils ne se rompent en produisant ces suffusions sanguines dont nous avons déjà parlé.

Les nerfs, du moins les filets un peu volumineux, sont assez faciles à retrouver au milieu des tissus infiltrés. Ils s'y distinguent d'ailleurs en ce que les cellules migratrices ne les pénètrent jamais. Leur résistance à ce point de vue est singulière, ils sont frappés de nécrose avant d'avoir présenté la moindre trace de réaction phagocytaire. Quand ils approchent de la zone des tissus mortifiés, les cylindraxes ont disparu, la gaine de Schwann est vide et ses noyaux disparaissent comme ceux des fibres musculaires striées.

***

On trouve toujours sur le gros intestin des lésions importantes chez les chiens mercurialisés. Nous les résumerons pour compléter cet exposé anatomique.

Le côlon est ordinairement rétracté, ses parois sont épaisses et sa lumière est étroite. La tunique musculaire et la sous-muqueuse n'offrent aucune lésion notable. Il n'en est pas de même de la muqueuse qui présente un état inflammatoire très manifeste.

Son épaisseur est généralement assez grande (450 μ en moyenne), et les lésions les plus importantes siègent tout près de la surface et prédominent sur les parties saillantes des plis longitudinaux.

Il y a à ce point de vue d'assez grandes différences entre les lésions de la muqueuse suivant les points étudiés.

Dans le fond des plis, l'hyperémie est nulle ou légère, les vaissseaux sont peu ou ne sont pas dilatés.

Les glandes de Liberkhün ont assez bien conservé leur structure et leurs dimensions. Elles sont riches en cellules caliciformes bien constituées, et s'ouvrent librement dans la cavité intestinale.

La lumière des glandes ne contient pas de leucocytes, même au voisinage de leur embouchure. Dans le fond des replis, la muqueuse ne contient ordinairement pas d'amas pigmentaires.

Malgré cette intégrité relative des glandes, l'épithélium de revêtement est presque toujours entièrement détruit et des leucocytes polynucléaires tapissent la cavité des replis muqueux. Mais même dans cette partie relativement peu altérée de l'intestin, le tissu interstitiel offre d'importantes modifications. C'est tout d'abord la présence dans le squelette de la muqueuse entre les glandes de Liberkühn, et profondément au-dessous des culs-de-sac glandulaires, d'une *infiltration assez dense constituée presque exclusivement par des cellules plasmatiques.*

Elles présentent leurs caractères fondamentaux : contours polygonaux, protoplasma souvent très basophile, noyau assez fortement chromophile dont la chromatine s'oriente en grains excentriques. Elles forment çà et là de véritables amas (*plasmomes*) ; ailleurs elles restent isolées, disséminées au milieu des cellules du tissu conjonctif qui prolifèrent un peu.

Quand on fait porter l'examen non plus sur l'angle rentrant des plis, mais au contraire sur leur partie saillante, d'autres altérations s'ajoutent à celles que nous venons d'indiquer.

Dans la partie saillante des plis, on constate que l'hyperémie est extrêmement accusée. Elle est bien plus marquée près de la surface de la muqueuse que dans sa partie profonde.

Les dilatations vasculaires sont considérables, les capillaires distendus se rompent et produisent de nombreuses extravasations sanguines. En examinant la muqueuse à partir de la cavité intestinale, on remarque que l'épithélium de revêtement a complètement disparu et qu'un processus ulcératif s'ébauche. Là, les tubes glandulaires paraissent rares ; c'est qu'ils sont écartés les uns des autres par la dilatation des capillaires et par les suffusions hémorragiques. Il se joint à tout cela près de la surface une abondante infiltration de leucocytes polynucléaires. Ceux qui sont les plus voisins de la lumière intestinale dégénèrent, présentant des lésions de pyknose ou de karyolyse, les autres ne s'enfoncent pas très loin dans la muqueuse. Il existe aussi dans cette région des dépôts pigmentaires très abondants, mais leur répartition est assez singulière. C'est dans les cellules glandulaires près de l'embouchure des tubes, qu'on en trouve le plus. Leur coloration est brunâtre, assez foncée.

Il en existe aussi dans les vaisseaux et particulièrement dans la paroi vasculaire, mais il s'en faut qu'ils atteignent là l'abondance qu'Almkvist leur décrit dans la colite mercurielle du lapin. Ces pigments ne se dissolvent pas dans une solution iodo-iodurée, mais nous n'avons pas employé la méthode au sulfate de soude et à la soude qui décolle les coupes. Sur les préparations traitées par la méthode de Mac Callum, les pigments

disparaissent ou prennent la teinte bleue caractéristique des pigments ferriques.

Dans la partie profonde de la muqueuse, les lésions congestives et inflammatoires sont considérablement atténuées. Les dilatations vasculaires sont beaucoup moins accusées, il n'y a plus de cellules migratrices polynucléées, mais on retrouve les nombreux plasmazellen dont nous venons de parler.

On pourrait se demander si les lésions de colite mercurielle sont elles aussi sous la dépendance de la symbiose fuso-spirillaire.

Nous ne croyons pas qu'il en soit ainsi, car malgré qu'on puisse retrouver aisément des bacilles fusiformes et des spirilles à la surface de la muqueuse ils y sont relativement rares au milieu d'autres espèces bien plus nombreuses, et ils ne semblent pas avoir de tendance à pénétrer le tissu. Cependant, les lésions intestinales peuvent être plus graves, rappeler dans une certaine mesure les lésions buccales par l'intensité du processus nécrotique. Nous n'avons pas vu de faits de ce genre chez le chien, mais on en a constaté chez l'homme ainsi qu'en témoigne l'observation d'Œttinger et Fiessinger (1) : « Il ne persiste sur la muqueuse amincie que le fond des culs-de-sac glandulaires entre lesquels sont infiltrés des polynucléaires pyknotiques. Les cellules glandulaires sont presque toutes en nécrose de coagulation avec pyknose, la lumière des glandes contient des globules blancs dégénérés. »

1. Œttinger et Fiessinger. Intoxication mercurielle mortelle consécutive à des injections d'huile grise. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1907.

Le rein ne présente pas toujours de lésions bien prononcées. Nous n'avons jamais observé de glomérulonéphrite et la capsule de Bowmann nous a paru toujours parfaitement intacte. Par contre, on peut trouver des altérations assez accusées des tubuli contorti, et les tubes malades peuvent être disséminés au milieu des tubes sains (1).

En général la plupart des animaux de nos expériences présentaient peu de lésions rénales.

La plupart des tubes étaient à peu près normaux, leurs cellules présentaient des striations basales encore visibles; le noyau occupait le milieu de la cellule, mais nous n'avons pas recherché la bordure en brosse, n'ayant pas fait de fixations au liquide de Van Gehuchten-Sauer. Dans d'autres tubes contournés, à la vérité peu nombreux et disséminés sans ordre, nous avons au contraire constaté d'importantes lésions cellulaires. On voyait le protoplasma présenter de la tuméfaction trouble, et le noyau était repoussé vers la base de la cellule. D'autres fois, les lésions étaient plus accusées encore : des vacuoles très inégales mais fort nombreuses apparaissaient dans le protoplasma ; le noyau, basal, était mal coloré, et parfois réduit à son seul nucléole.

Mais ni chez les chiens, ni chez les cobayes et les lapins nous n'avons vu de ces désorganisations complètes des tubes contournés que l'on peut observer dans certaines néphrites expérimentales, ou dans les néphrites parenchymateuses aiguës de l'homme. C'est en résumé la dégé-

1. Voir à ce sujet : Mouriquand et Policard. Alternance fonctionnelle des tubes urinaires dans les néphrites expérimentales aiguës. *Lyon médical*, 3 mai 1908.

nérescence vacuolaire des cellules de certains tubes contournés, contrastant d'ailleurs avec l'intégrité apparente de la plupart des tubes voisins, qui constitue la lésion la plus constante que nous ayons trouvée chez nos chiens aussi bien que chez les cobayes et les lapins mercurialisés. Elle a été signalée chez l'homme (Œttinger et Fiessinger).

Le foie a toujours présenté un état congestif plus ou moins intense.

L'hyperémie était tantôt généralisée à tout le lobule, tantôt elle était nettement prédominante dans la région centro-lobulaire. Les capillaires très dilatés dissociaient quelquefois les travées cellulaires, mais nous n'avons jamais vu de lésions dégénératives importantes des cellules hépatiques.

CHAPITRE V

Discussion pathogénique

Nous ne nous arrêterons pas à discuter une théorie pathogénique qui a cependant été autrefois soutenue, c'est celle de l'action directe du mercure sur la muqueuse buccale. En effet elle est inapplicable aux cas dans lesquels le mercure n'a pas été administré par ingestion. Merget (*loc. cit.*), il est vrai, a tenté une explication analogue applicable aux stomatites des frictions. Il admet que le mercure se condense en fines gouttelettes sur les dents et exerce directement son action sur le périoste ; elle ne nous arrêtera pas davantage. La plupart des auteurs qui soutiennent encore l'action du mercure sur la muqueuse de la bouche admettent que cette action s'exerce par suite de l'élimination salivaire.

Théorie toxique. — Les arguments sur lesquels s'appuie cette théorie sont d'ordres divers, cliniques surtout, mais aussi anatomiques, chimiques et même thérapeutiques.

1° *La constatation de la présence du mercure dans la salive des sujets intoxiqués est de connaissance ancienne.*

Mais les procédés de dosage quantitatif du mercure organique sont maintenant encore assez précaires, com-

pliqués, et par conséquent sujets peut-être à des inexactitudes. Quoi qu'il en soit, nous admettons parfaitement que la salive puisse contenir du mercure en quantité suffisante pour pouvoir y être dosé par les analyses chimiques.

Dans quel état s'y trouve-t-il ? On ne le sait pas exactement. Certainement pas à l'état métallique malgré Merget. Peut-être à l'état de bichlorure (Miahle), peut-être à l'état de chloro-albuminate, surtout lorsqu'elle est albumineuse.

La constatation du mercure dans la salive des malades atteints de ptyalisme fournit une explication très simple : c'est une sialorrhée d'élimination et par suite de sa teneur en composés mercuriels plus ou moins caustiques, la muqueuse buccale se corrode en commençant par les points les moins résistants ou les plus exposés. Il faut alors admettre que le voisinage de l'embouchure du *canal de Sténon* ou le côté sur lequel le malade se couche habituellement sont plus exposés à l'action irritante de la salive.

Mais d'abord dans quelle mesure le mercure s'élimine-t-il par la salive ? Cette question mériterait une étude nouvelle, car les recherches chimiques qui ont été publiées sur ce point sont anciennes et peu nombreuses.

Brasse et Wirth (1) se sont livrés sur ce sujet à des calculs tout à fait contestables : Ils considèrent l'élimination salivaire du mercure comme sensiblement égale à la différence entre la quantité de métal absorbée et la

1. Brasse et Wirth. Altérations produites par le mercure dans les fonctions des organes qui servent à son élimination. *Soc. de Biologie*, 1887.

quantité éliminée par l'urine. Ce calcul, comme on l'a déjà fait remarquer ne tient pas compte de certaines voies d'élimination telles que la voie intestinale dont le rôle en pareil cas n'est certainement pas négligeable.

Il est donc fort probable que les chiffres fournis par Brasse et Wirth sont trop forts. Il y a peu d'analyses directes pour nous donner des renseignements plus précis ; cependant dans un cas déjà ancien Pouchet (1) trouva le chiffre relativement élevé de 3 milligrammes par litre de salive *albumineuse*. On manque malheureusement de moyens simples pour déceler le mercure dans la salive.

Severino (2) a proposé un moyen de recherche qualitatif très expéditif. Il consiste à toucher les dents du malade légèrement avec un tampon imbibé de teinture d'iode, puis on le fait cracher et on examine ensuite les points touchés par le réactif. Si le malade est saturé de mercure, les dents touchées prennent une coloration rosée due à la production de biiodure de mercure. Malheureusement cette réaction a été contestée : « Nous avons dit Lagarde, répété sur nos malades cette expérience élégante et très simple, mais elle n'a pas donné entre nos mains les résultats que nous avions espérés. Il nous a semblé que la production d'une teinte légèrement rosée s'observait quelquefois, mais qu'elle était en rapport bien moins avec le degré de l'intoxication mercurielle qu'avec l'abondance plus ou moins grande du tartre dentaire. »

1. Pouchet. Analyse d'une salive de stomatite mercurielle ; salive albumineuse. *Annales de Dermat. et de Syph.*, 1882, p. 479.

2. Severino. Méthode très simple pour dépister la stomatite menaçante. *Semaine Médicale*, 1906, XXVI, p. 186.

En résumé nous ne nions pas, et nous considérons même comme *parfaitement établi* que la salive des sujets soumis à un traitement hydrargyrique contient du mercure. Cela ne prouve pas qu'il y soit en quantité suffisante pour pouvoir troubler la vitalité des tissus, ni même probablement pour pouvoir exercer sur les glandes salivaires une excitation fonctionnelle assez intense pour produire directement une hypersécrétion glandulaire.

2° *Le ptyalisme indique que la fonction sécrétoire des glandes salivaires est troublée. Cela ne peut venir que, de l'élimination de la substance toxique par cet organe.*

Il est curieux que beaucoup de médecins admettent encore cette action du mercure sur les glandes salivaires, malgré la réfutation qui en a été faite il y a déjà fort longtemps dans le *Traité classique* de Trousseau et Pidoux (1).

« Comment se fait-il donc, disent-ils, que l'on vienne parler encore de l'action spéciale du mercure sur les glandes salivaires, action que rien ne démontre? Il y a, il est vrai, après l'administration du mercure, supersécrétion des glandes salivaires, mais entre ce phénomène et l'emploi des mercuriaux existe l'inflammation des gencives qui seule est exclusivement la cause de la salivation.

« Remarquez, en effet, que la salivation est un phénomène commun à toutes les phlegmasies de la membrane muqueuse buccale, à toutes les irritations vives opérées sur cette membrane.

1. Trousseau et Pidoux. *Traité de thérapeutique et de mat. médicale*, 7e édition, 1862, t. I, p. 236.

« L'inflammation varioleuse de la bouche, le muguet, la diphtérite gingivale, la glossite, le travail de la dentition chez les enfants et enfin tous les masticatoires divers augmentent la sécrétion salivaire au même titre que l'inflammation mercurielle de la bouche.

« Si le mercure avait une action spéciale sur les glandes salivaires de la bouche, nous verrions la salivation survenir avant l'inflammation de la bouche, ce qui ne s'observe jamais ; nous la verrions survenir nécessairement quand nous continuons longtemps l'action des mercuriaux. Or, avec quelque opiniâtreté que l'on insiste sur les préparations hydrargyriques, jamais on ne détermine la salivation, qu'au préalable les gencives soient gonflées. » Il n'y a rien à ajouter à cette réfutation.

3° *Cependant si l'on doit admettre que les lésions buccales se produisent avec prédilection dans les régions où séjourne la salive, c'est là, il faut le reconnaître, un sérieux argument en faveur de l'action directe du poi*" *son éliminé.*

Ricord a prêté l'autorité de son nom à cette affirmation que la stomatite débutait, ou restait limitée au côté de la bouche correspondant au décubitus latéral habituel. On comprenait ainsi que les tissus longtemps macérés par la stagnation salivaire fussent les premiers à subir son action irritante traduite par une réaction inflammatoire ou nécrotique limitée. Plusieurs auteurs (1)

1. Voir les travaux de Julliard. *Thèse*, Paris, 1865. — Lanz. Klinische und experimentelle Beiträge zur Pathogenese der mercuriellen Stomatitis und Salivation. Berlin, 1897, et : Stomatite mercurielle et salivation. *Thèse*, Moscou, 1895. — Lebedinsky. Gingivo-stomatite et polymicrobisme buccal. *Thèse*, Paris, 1898.

étudiant cette question à l'aide de documents cliniques ont démontré qu'il n'y avait dans l'affirmation de Ricord qu'une élégante hypothèse, et qu'elle ne résistait pas à l'examen des faits. On sait aujourd'hui que la cause qui gouverne la localisation des accidents inflammatoires de la bouche est tout entière dans les irritations locales.

Quand on surveille attentivement l'état des gencives chez les malades soumis au traitement mercuriel, on trouve presque toujours une cause d'irritation locale qui a été le point de départ de la stomatite. Tantôt c'est un repli de muqueuse coiffant la dernière molaire, créant là une sorte de cavité mal drainée, exposée aux traumatismes de la mastication, foyer de fermentation pour les débris alimentaires ; tantôt, c'est une couronne de tartre concrété s'avançant le long du collet des dents (incisives) qu'elle déchausse peu à peu, entretenant un état inflammatoire chronique du rebord gingival ; c'est en résumé une irritation locale quelconque ou une inflammation chronique préexistante à tout traitement qui a été le point de départ de la stomatite. Les malades dont la bouche est parfaitement saine ne sont pourtant pas à l'abri des complications buccales de l'hydrargyrisme, mais quand celles-ci se produisent, elles ne sont généralement pas limitées et unilatérales : elles sont plutôt diffuses et bilatérales ou médianes.

Enfin, l'opinion d'après laquelle la stomatite débuterait à l'embouchure du *canal de Sténon* est suffisamment démentie par les faits pour que nous ne nous y arrêtions pas.

4° *Quand on supprime l'administration du mercure à un malade qui présente des complications gingivales,*

on voit l'affection s'arrêter dans son évolution et tout rentrer peu à peu dans l'ordre.

Il n'est pas dans notre pensée de nier que le mercure ne soit la cause *ou plus exactement une cause* de la stomatite, et l'influence de l'augmentation des doses du médicament ou de leur suppression, comme facteurs de l'aggravation ou de la guérison est au-dessus de toute discussion (1). Cependant il est non moins certain que l'inflammation buccale n'est nullement fonction de la dose de mercure absorbée. Tel malade supporte, sans en éprouver d'inconvénients, de fortes doses, tandis qu'un autre aura de la gingivite et quelquefois même des accidents graves avec des quantités minimes. Il y a là beaucoup moins une hypersensibilité, une idiosyncrasie, qu'une prédisposition locale ou générale qui est réalisée principalement par l'existence antérieure d'une gingivite dite primitive, spontanée.

On est ainsi tout naturellement amené à penser que le mercure a favorisé le développement de la stomatite préexistante, qu'il ne l'a pas créée de toutes pièces.

Nous tenterons d'expliquer à la fin de ce chapitre le mécanisme tout à fait indirect, suivant nous, par lequel s'exerce l'action très réelle du toxique.

5° « *Si la pathogénie de la stomatite mercurielle doit tenir compte de la préexistence de lésions gingivales à l'intoxication hydrargyrique, elle ne peut pas ne pas mettre largement en cause l'irritation pathogénique provenant du mercure éliminé par la muqueuse buccale* » (Letulle) ; et plus loin l'auteur précise sa pensée, il cher-

1. A ce sujet, Ménétrier et Bouchaud ont publié un cas démonstratif : Stomatite intense et récidivante, etc... *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1906, p. 674.

che à individualiser un type clinique particulier de stomatite, type qui serait spécial aux malades intoxiqués par le mercure : « Que l'on compare, en bloc, le nombre relativement rare de toutes les stomatites aiguës graves, ulcéro-membraneuses, ulcéreuses et même gangreneuses observées : à la suite de l'éruption des dents de sagesse ; chez les soldats ; chez les femmes enceintes ; à la suite de fièvres éruptives ; dans la fièvre typhoïde ; chez les intoxiqués par le bismuth, l'arsenic, le phosphore et même le plomb ; qu'on les mette en parallèle avec la fréquence excessive de la gingivo-stomatite mercurielle, si commune qu'il ne se passe peut-être pas de jours sans qu'on n'en observe plusieurs cas dans les hôpitaux de Paris ; on obtiendra un premier élément, tout de présomption, en faveur de l'action déterminante du mercure sur la gingivite ulcéreuse. Que l'on veuille bien comparer la bénignité réelle de la plupart des autres gingivo-stomatites à la gravité toujours grande de la stomatite mercurielle, et l'on aura une indication, toujours de présomption, mais indéniable, en faveur de l'individualité d'une stomatite redoutable et particulière aux malades intoxiqués par le mercure. »

Ces arguments en faveur de la distinction d'une stomatite spéciale, dans laquelle l'intoxication ne joue pas le seul rôle, mais est cependant capable d'imprimer à la maladie des caractères spéciaux, consistent en somme à invoquer la fréquence et la gravité de la stomatite mercurielle.

La fréquence de cette affection est grande en effet ; elle est gouvernée par la fréquence de l'intoxication mercurielle elle-même.

Mais peut-on dire que sa gravité soit « toujours grande? » et que la « bénignité » des autres gingivo-stomatites septiques soit « réelle » ? Cela *certainement non*. Il y a tous les degrés de gravité dans la stomatite mercurielle et il y a aussi tous les degrés de gravité dans les stomatites primitives. Si l'on ne parle que des gingivites légères, on ne peut nier leur fréquence, presque tous les sujets âgés et peu soigneux de leur bouche en sont atteints, et quand on examine systématiquement les mâchoires des malades avant de les mettre en traitement, combien n'en voit-on pas qui ont de la stomatite avant d'avoir reçu du mercure ? Sans doute, ces gingivites chroniques ont peu de tendance à l'extension, elles restent longtemps ou toujours localisées à la sertissure des dents, mais elles peuvent être le point de départ de lésions plus graves. Les formes ulcéreuses s'observent peu chez l'adulte, et se produisent quand il y a des causes de débilitation de l'organisme pour les favoriser ; mais chez l'enfant elles sont beaucoup plus communes.

Quant aux formes graves, gangreneuses des stomatites primitives, certainement rares, elles s'observent parfois. Disons ici que nous ne considérons pas le *noma* et la *stomatite ulcéreuse* comme deux affections différentes, mais simplement comme deux degrés de gravité d'une même maladie. Bergeron (*loc. cit.*), n'admettait pas cette fusion et déclarait n'avoir jamais vu la stomatite des soldats se transformer en *noma*. Après cette négation il écrit la phrase suivante qui est une affirmation : « Quant à moi, je n'ai vu cette terminaison qu'une seule fois, chez un soldat entré au *Roule* pour une dysenterie chronique contractée en Crimée, et qui, atteint

de stomatite ulcéreuse, succomba au bout de quelques jours, dans un état de cachexie profonde, avec une gangrène d'une partie de la gencive inférieure et de la paroi buccale gauches. » Du reste nous bornerons là cette discussion, car il est très généralement admis aujourd'hui qu'il y a une fuso-spirillose *ulcéreuse* de la bouche qui est la *maladie de Bergeron*, et une fuso-spirillose *gangreneuse* qui est le *noma*. Trouve-t-on les mêmes degrés dans la stomatite mercurielle ? Assurément. La gingivite est très commune (Milian) (1).

La forme ulcéreuse n'est pas rare, plus fréquente certainement chez l'adulte que les stomatites ulcéreuses primitives.

La forme gangreneuse enfin, correspondant au *noma*, a été fort rare puisque Fournier la qualifie d'*historique;* mais il est certain que, depuis l'emploi thérapeutique de l'huile grise, sa rareté a bien diminué. Entre ces deux séries de stomatites de gravités diverses, on ne trouve guère aux échelons correspondants de différences fondamentales, et cette comparaison nous conduirait plutôt au nom de la clinique à une doctrine uniciste, et à confondre sous une même appellation les formes de gravité correspondantes.

6° *Le mercure agit en créant des lésions vasculaires d'artérite oblitérante.*

Baum (2) attribue la perte de la vitalité des tissus à la thrombose des vaisseaux, et cette thrombose serait directement la conséquence du toxique. Il est assez dif-

1. Milian. Les stomatites mercurielles frustes, *Progrès médical*, 1909, p. 348 et 513.

2. Baum. Chemical factors in interstitial gingivitis. *Journ. Amer. M. Ass.*, Chicago, 1900.

ficile de comprendre pourquoi, si le mercure exerçait une semblable action, celle-ci se limiterait toujours à la bouche, et pourquoi on ne l'observerait pas avec une fréquence au moins égale dans des régions plus mal irriguées. Mais c'est sur des arguments anatomiques que s'appuie l'auteur pour émettre sa théorie, et ses constatations histologiques ont été précisées par Letulle (*loc. cit.*), qui les décrit ainsi : « Les lésions anatomo-pathologiques offrent elles-mêmes des caractères assez précis, voire assez différentiels pour permettre de caractériser la stomatite mercurielle. Les eschares ont un aspect identique à toutes celles qu'une infection quelconque peut occasionner sur la muqueuse buccale ; cependant on y observe, au milieu des tissus mortifiés, *des vaisseaux artériels ou veineux atteints d'endo-vascularite végétante*, indice d'un processus de réaction subaiguë subie par les tissus *avant* leur destruction par les toxines nécrosantes. » Et l'auteur conclut que « seul le mercure peut occasionner de pareils désordres, absents dans les infections aiguës habituelles de la cavité bucco-pharyngée. »

En lisant ces lignes (*La Stomatite mercurielle.* Presse médic., 1907) on voit déjà que l'auteur ne considère pas l'oblitération vasculaire comme pouvant être un facteur de nécrose. Ailleurs (*Bull. Soc. Anat.*, 1907, p. 104) il précise sa pensée en écrivant : « Un premier caractère frappant, c'est la rareté grande des lésions vasculaires, exception faite, bien entendu, des placards de sphacèle. Sur aucune des nombreuses coupes pratiquées tant à la face inférieure que sur les bords et à la pointe de la langue, il ne m'a été donné de trouver des vaisseaux entièrement thrombosés, qu'il s'agît de veines ou d'ar-

tères. » L'auteur n'a noté d'oblitérations partielles que tout près de la plaie gangreneuse. En résumé, LETULLE considère ces quelques lésions vasculaires comme la conséquence d'une infection ayant déterminé une réaction subaiguë, et non comme le fait primitif. Nos constatations anatomiques confirment pleinement ces faits. On ne trouve jamais de thrombose vasculaire loin de la zone gangreneuse, même sur les veinules. Il est donc bien plus logique d'attribuer ces lésions à un processus infectieux, et s'il est une chose qui doive surprendre ce serait plutôt leur peu d'importance.

8° « *Les modifications dégénératives des tissus peuvent être expliquées par les dépôts de sels de mercure. Comme on voit que la paroi vasculaire est transformée par le sulfure de mercure en un tuyau rigide et imprégné, il est à supposer que cet état porte un préjudice grave à la nutrition des tissus et contribue pour le moins à la nécrose.* » (ALMKVIST) (1).

C'est là une nouvelle explication pathogénique assez inattendue des accidents de stomatite mercurielle.

Nous la croyons contredite par les faits. Précisons d'abord la théorie d'ALMKVIST : il ne soutient pas que la dilatation des capillaires soit produite par des dépôts de sulfure de mercure dans les capillaires, mais il admet que ces dépôts se faisant dans les parois des petits vaisseaux les rendent plus fragiles et nuisent à leur nutrition. C'est l'hydrogène sulfuré de l'intestin qui détermine ainsi les accidents de colite par précipitation du mercure des tissus à l'état de sulfure ; et cette hypothèse,

1. ALMKVIST. Ueber die pathogenese der merkuriellen colitis und stomatitis. *Dermat,Zeitschr.*, 1906, p. 827 et *Hygiea*, 1907.

il l'applique également à la stomatite, parce qu'il pense qu'un peu d'hydrogène sulfuré peut aussi se produire dans la bouche. Chose curieuse, Almkvist a injecté du mercure à des chiens et a obtenu de la colite, mais pas de stomatite. (Les doses étaient probablement trop faibles.) En revanche, il a pu obtenir de la gingivite chez le lapin en traumatisant la muqueuse et en l'irriguant avec des solutions d'hydrogène sulfuré. Mais il ne s'est produit après toutes ces manœuvres qu'une inflammation purement locale du rebord gingival au point traumatisé. Nous ne croyons pas qu'on ait le droit de qualifier de stomatite mercurielle de semblables lésions.

Or, fait singulier, bien qu'il ait obtenu de la colite chez le chien, il n'a pas trouvé de sulfure de mercure dans les parois intestinales, contrairement à ce qu'il a constaté chez le lapin, et il attribue ce fait « à ce que l'intestin du chien est plus court, plus musculeux, si bien que le contenu s'évacue plus vite; ainsi s'explique l'absence d'hydrogène sulfuré ». L'auteur admet donc implicitement que la présence de sulfure de mercure dans les parois intestinales n'est pas indispensable pour produire la colite ni sans doute la stomatite.

On se demande dès lors comment il persiste à lui attribuer l'action pathogène. Du reste Mazza et Lombardo (1) ont affirmé que l'on ne pouvait pas mettre en évidence le mercure contenu dans les tissus, en les traitant par l'hydrogène sulfuré. Ils ont montré que les précipités observés sont tantôt du sulfure de fer, tantôt

1. Mazza e Lombardo. Sulla demonstrazione isto-chimica del mercurio nei teissuti. *Gazetta internazionale di medicina*, février 1906.

du sulfure de zinc, tantôt du soufre. Ils en concluent dès lors que les méthodes proposées par JUSTUS ne correspondent pas au but que cet auteur a poursuivi, et qu'elles ne constituent pas une réaction histo-chimique du mercure.

ELBE (1) s'est également élevé contre les affirmations d'ALMKVIST, et pense que les pigments observés par lui dérivaient de l'hémoglobine.

Nos recherches sur les chiens confirment l'opinion d'ELBE, nous n'avons pas vu les pigments contenus dans les coupes de stomatite se dissoudre dans la solution iodo-iodurée indiquée par ALMKVIST.

Il est vrai que nous n'avons pas traité nos préparations par la méthode au sulfate de soude et lessive de soude, parce que cette solution alcaline décolle les coupes. L'absence de la réaction donnée par ALMKVIST comme spéciale au sulfure de mercure, et le fait que la méthode de MAC CALLUM nous a donné assez nettement les réactions des pigments ferriques, nous permettent de confirmer l'opinion d'ELBE, que le pigment qui se rencontre dans les coupes dérive de l'hémoglobine du sang.

Nous rappelons en passant que dans les colites mercurielles du chien, que nous avons étudiées, le pigment était bien plus abondant dans les cellules épithéliales des glandes intestinales, près de leur embouchure, que dans les vaisseaux capillaires de la muqueuse.

*
* *

1. ELBE. Die nierern und Darmveruranderimgen bei der Sublimatvergiftung des Kaninchens in ihrer Abhângigkeit vom Gefässnervensystem. *Virchow's Archiv.*, 1905, Bd. 182, p. 445.

Nous avons exposé et nous croyons avoir réfuté les principaux arguments fournis par les partisans de la pathogénie à proprement parler *toxique* de la stomatite mercurielle. Mais nous n'avons pas épuisé les objections qu'elle soulève.

L'absence de parotidite semble indiquer que les glandes salivaires ne sont habituellement pas profondément altérées par l'élimination du mercure.

On a nié cependant cette intégrité des glandes salivaires.

Fonssagrives (In *Dictionnaire encycl. des Sc. méd.*) écrit : « Il est impossible de dénier aux préparations mercurielles une action élective sur les glandes salivaires ; elle s'accuse par le gonflement des glandes, lequel précède l'inflammation de la muqueuse. » Dieterich a décrit une parotidite mercurielle.

La phrase de Fonssagrives, affirmant que le gonflement des glandes précède l'inflammation de la muqueuse, est un bel exemple des erreurs d'interprétation clinique que peuvent faire commettre des idées pathogéniques fausses. Quant à la parotidite mercurielle, elle existe probablement, mais loin d'être aussi fréquente que la gingivite, elle est fort rare. Nous n'en avons jamais rencontré parmi les nombreuses stomatites que nous avons pu voir chez l'homme.

Le rôle de vecteur de produits toxiques attribué à la salive trouve une objection à la vérité peu importante, dans ce fait constaté sur un de nos chiens (*chien F*) que la *ligature des deux canaux de Sténon*, loin de retarder ou d'empêcher l'apparition de la stomatite, semble l'avoir plutôt favorisée.

Il est certain qu'en supprimant la salive parotidienne,

nous n'avons tari qu'une partie des sources de la sécrétion, et c'est une raison pour laquelle nous n'insisterons pas autrement sur la signification de cette expérience. Rappelons à ce sujet que P. Clairmont (1) conclut de recherches *in vitro* que la virulence des microbes diminue surtout sous l'influence de la salive parotidienne.

Le rôle des dents ne s'explique nullement, si l'on admet que c'est l'élimination salivaire du mercure qui ulcère la muqueuse. Letulle (1) a remarqué que l'observation plus rigoureuse d'une bonne hygiène buccale a considérablement diminué la fréquence des stomatites chez les mineurs. « Comment de simples soins de propreté, le nettoyage des dents, etc..., pourraient-ils en quelque manière que ce soit diminuer l'action irritante supposée du mercure ? » (Lagarde.)

Galippe (3) écrit à ce sujet : « On peut soumettre un enfant qui n'a pas encore de dents à un traitement mercuriel intensif, jamais il ne présentera de salivation mercurielle ni de stomatite : Prenez un vieillard auquel il ne reste plus une seule dent, faites-lui prendre des préparations mercurielles, il n'aura non plus ni salivation, ni stomatite. »

Ce sont là des objections assez décisives pour que nous n'ayons pas besoin de les développer davantage.

Les cas prolongés de stomatite mercurielle ne s'expliquent guère par l'élimination du médicament en quantité suffisante pour qu'il continue à exercer longtemps

1. P. Clairmont. Ueber das Verhalten des Speichels gegen die Bakterien. *Wien. Klin. Woch.*, 22 nov. 1906.

2. M. Letulle. *Archives de Physiol.*, 1886.

3. Galippe. Des gingivo-stomatites septiques. *Journ. des connais. méd.*, 1890.

une action irritante. Ces cas à la vérité sont rares. Nous avons cependant vu un malade (*obs.* 9, in *Thèse* Lagarde) chez lequel le trismus, la fétidité de l'haleine et des lésions pharyngées subsistaient encore plus de six mois après le début des accidents et la cessation du traitement hydrargyrique !

L'action thérapeutique locale des antiseptiques mercuriels dans la stomatite est bien réelle: sans dire que le sublimé soit l'antiseptique de choix à opposer aux complications buccales de l'hydrargyrisme, il est bien certain cependant que les résultats valent bien ceux du chlorate de potasse. Les antiseptiques mercuriels et le sublimé en particulier sont encore préconisés par beaucoup de médecins, Lanz (1), De Renzi (2), Lebedinski (3). Il serait singulier, à la concentration relativement élevée à laquelle on les emploie, que loin de corroder davantage la muqueuse, ils contribuassent à la guérison de la maladie dont on les accuse précisément d'être la cause.

Enfin et pour en finir avec cette longue réfutation de la théorie toxique, nous apportons au débat un dernier argument tiré de nos expériences :

Comment se fait-il que nous n'ayons jamais pu obtenir chez les cobayes et les lapins, des lésions buccales, même en employant des doses très élevées de mercure ? Ne serait-il point chez eux éliminé par la salive ? Ce-

1. Lanz. Le traitement de la stomatite mercurielle. *Annales de Dermatol.*, 1899, p. 331.

2. De Renzi. Il sublimato nella cura delle stomat. merc. *Revista critica de terapeutica*, 1888.

3. Lebedinsky. Gingivo-stomatite et polymicrobisme buccal *Thèse*, Paris, 1898.

pendant, on sait que les glandes salivaires ont chez les herbivores et les rongeurs un développement proportionnellement plus considérable que chez l'homme. Rien ne permet alors de comprendre pourquoi leur muqueuse offre une résistance si particulière aux produits plus ou moins corrosifs que leurs glandes sont censées excréter.

*
* *

Théorie infectieuse polymicrobienne. — La théorie infectieuse s'appuie sur d'assez nombreux arguments presque tous cliniques. Galippe (*loc. cit.*) s'est fait le défenseur de cette théorie. Dans son mémoire, il démontre la nature infectieuse de la stomatite mercurielle, sans chercher à démêler si ce n'est pas plus particulièrement l'un des nombreux saprophytes de la bouche, qui est susceptible d'acquérir à un moment donné une virulence capable de lui conférer une action pathogène.

Nous allons énumérer les principaux arguments sur lesquels peut s'appuyer la théorie infectieuse polymicrobienne, et nous relèverons en passant les objections qu'elle peut soulever.

1° *Le rôle des dents dans la production de la stomatite mercurielle* a été remarqué depuis longtemps. On sait que les mineurs d'Idria et d'Almaden ne craignent plus les accidents gingivaux quand ils ont perdu toutes leurs dents ; il en est de même en ce qui concerne les enfants avant l'éruption des dents, et les vieillards édentés. Galippe dans son mémoire a esquissé une interprétation ingénieuse et très probablement juste, de ces faits : « La non-production de la gingivo-stomatite en

dehors de l'existence des dents n'est point, actuellement très facile à expliquer. *On peut supposer que la gencive, par son bord libre, sert d'habitat à des parasites disparaissant avec lui, parce qu'ils ne trouvent plus de conditions favorables à leur développement.* »

Le rôle des microbes qui habitent le tartre dentaire trouve encore une confirmation dans cette constatation que nous avons déjà faite, qu'une mauvaise hygiène buccale, et des dents cariées ou recouvertes de tartre sont très habituellement le point de départ des lésions.

2° *L'action favorable des antiseptiques mercuriels* qui avec la première hypothèse paraissait déconcertante s'éclaire à la lumière de la théorie infectieuse. On comprend dès lors que si les antiseptiques n'aggravent pas les lésions buccales, c'est qu'ils entravent le développement des bactéries dont le rôle supposé est de se multiplier aux dépens des tissus qu'elles détruisent.

Cette théorie polymicrobienne, très séduisante, est celle que maintenant encore la plupart des stomatologistes enseignent (1).

Un point reste évidemment obscur, c'est celui du

1. Prost. Etude et traitement de la stomatite mercurielle. *Thèse*, Paris, 1902.

Lebedensky Gingivo-stomatite et polymicrobisme buccal. *Thèse*, Paris, 1896.

Hugenschmidt. Etude expérimentale des processus de défense de la cavité buccale. *Thèse*, Paris, 1896.

Niclot et Marotte. L'angine de Vincent et les diverses déterminations de la symbiose du bacille fusiforme et du spirille. *Médecine moderne*, 5 juin 1901.

mécanisme par lequel les microbes de la bouche peuvent accroître leur virulence.

3° *Les recherches sur le rôle antiseptique de la salive* sont assez contradictoires et éclairent assez mal ce côté de la question.

Cependant un certain nombre de recherches chimiques et bactériologiques ont essayé d'élucider ce point. Hardy (1), dès 1890, avait tenté d'expliquer la production de la stomatite mercurielle par les changements qu'il constatait dans la salive. Quand elle est normale, pensait-il, la salive contient de l'eau oxygénée, et il appuyait ses dires sur des réactions chimiques.

Or il constatait que ces réactions manquaient chez les individus atteints d'hydrargyrisme. Cette explication était assez satisfaisante, malheureusement les recherches chimiques de Hardy ont été controuvées depuis. Récemment Dupouy (2) se basant sur l'absence de la réaction avec le gaïacol a affirmé l'absence de l'eau oxygénée. Du reste, le rôle antiseptique de la salive n'est pas accepté sans conteste. Hugenschmidt (3) admet un rôle chimiotactique positif de la salive à l'égard des leucocytes, mais il croit que cette propriété n'appartient pas en réalité à la salive mais bien aux microbes qu'elle contient, car la salive filtrée perd presque entièrement

1. Hardy. Variations de composition de la salive dans les stomatites mercurielles. *Médecine moderne*, 1890, p. 310.

2. Dupouy. Sur la prétendue existence de l'eau oxygénée dans la salive. *Comptes rendus de la Soc. de Biol. de Paris*, 1904, p. 260.

3. Hugenschmidt. Étude expérimentale des processus de défense de la cavité buccale. *Thèse*, Paris, 1896.

cette propriété. Prost (1), Lemaire (2) nient l'action bactéricide de la salive.

On voit en somme qu'il y a là un côté de la question encore mal élucidé, et qui réclame de nouvelles recherches.

4° *La tendance ulcéreuse, phagédénique des lésions, le retentissement sur les ganglions lymphatiques, l'état septicémique*, sont autant de présomptions sur lesquelles s'appuient les partisans de la théorie septique. « Lorsqu'elle est installée dans la bouche, nous voyons la gingivo-stomatite septique produire des lésions qu'on a attribuées à l'élimination du mercure. Point n'était besoin de cette hypothèse pour expliquer ces lésions ; nous savons maintenant que les microbes suffisent à la besogne. » (Galippe.)

Cependant, à certains caractères cliniques de la maladie on pourrait déjà soupçonner qu'il ne s'agit pas d'une infection banale. La tendance ulcéreuse est assez particulière ; on est frappé dans beaucoup de cas de stomatite mercurielle *non gangreneuse* de la superficialité des lésions qui ont peu de tendance à gagner la profondeur. *L'adénopathie* existe souvent, elle peut paraître ordinairement légère si l'on songe à l'étendue que peuvent prendre les lésions buccales et aux désordres locaux qu'elles peuvent causer. Voit-on ces ganglions suppurer ? Presque jamais, en dépit de la violence de l'inflammation de la bouche.

La *fièvre* ressemble-t-elle à ce que l'on voit dans une

1. Prost. Étude et traitement de la stomatite mercurielle. *Thèse*, Paris, 1902.

2. Lemaire. L'unité des stomatites. Etude philosophique. *Thèse*, Paris, 1904.

infection à streptocoques par exemple ? En rien. Elle peut manquer dans des cas graves, ou ne s'allumer que très tardivement. Enfin quoi qu'on en ait dit, les malades, même très sérieusement atteints, n'ont pas les symptômes d'une septicémie ou d'une pyohémie.

A l'appui de ces indications vient l'hémoculture que nous avons faite à l'un de nos chiens (*chien F.*). Du sang du cœur prélevé aussitôt après la mort et ensemencé sur divers milieux n'a donné lieu au développement d'aucune culture.

5° *Les stomatites mercurielles longtemps prolongées après la cessation du médicament* fournissent certainement un argument en faveur de la pathogénie infectieuse de la maladie. Nous en avons cité un cas.

6° *La contagion de la maladie*, bien qu'exceptionnelle, a été signalée au moins deux fois à notre connaissance. Le premier cas est dû à Diday (1). Il s'agit d'un homme prenant depuis dix jours deux pilules de protoiodure de mercure de 4 centigrammes par jour, pour un chancre récent, qui vint trouver Diday pour des accidents de stomatite mercurielle. Deux jours après, le même malade revint suivi de sa femme qui n'avait subi aucun traitement et qui d'ailleurs n'était pas syphilitique. Elle présentait de la gingivite, des ulcérations labiales, et une fétidité caractéristique de l'haleine. Récemment un autre fait analogue a été publié par Snœck (2).

Cependant malgré tous ces arguments assez favora-

1. Diday. Cas de contagion de la stomatite mercurielle. *Annales de Dermat. et de Syph.*, 1891, p. 159.

2. Snoeck. *Revue de Stomatologie*, 1910, p. 7.

bles à la théorie septique de la stomatite mercurielle, il faut signaler certains faits qui cadrent mal avec cette hypothèse qu'il s'agit d'une infection banale. Nous avons déjà à ce sujet indiqué ce qu'avaient d'assez particulier les lésions buccales, l'adénopathie et les phénomènes généraux.

Un autre point, c'est que l'infection buccale est à peine pyogène, elle mortifie les tissus, elle fait peu de pus ; la réaction leucocytaire qu'elle détermine est remarquablement faible. Dans l'exsudat des plaques ulcéreuses ou ulcéro-grangreneuses, on trouve fort peu de leucocytes. En un mot, l'exsudat n'a pas les caractères cytologiques d'une ulcération septique banale.

Les modifications salivaires qui, pense-t-on, favorisent le développement des microbes, hôtes normaux de la bouche, ne préexistent probablement pas aux lésions inflammatoires. En effet, il n'y a pas de troubles de la sécrétion salivaire avant qu'il ne se soit produit des lésions buccales ; et les analyses qui ont porté sur la salive mercurielle concernent des cas dans lesquels l'inflammation buccale était déjà très marquée. Ce ne sont donc probablement pas les modifications de la salive qui exaltent la virulence des microbes.

Les lésions endovasculaires surprennent plutôt par leur minime importance, dans une infection qui en certains cas s'étend et mortifie les tissus avec tant de rapidité.

Enfin pourquoi le cobaye et le lapin ne présentent-ils pas d'accident de stomatite sous l'influence du mercure? Sans doute on objectera qu'ils avaient les dents saines. Cependant, leurs gencives servent malgré tout d'habitat à une foule d'espèces bactériennes, comme

celles de l'homme ; et d'autre part, les chiens dont les dents étaient également saines, n'en ont pas moins, sous l'influence de l'intoxication, présenté les lésions buccales les plus graves.

L'hypothèse de la nature infectieuse banale polymicrobienne de la stomatite mercurielle laisse donc bien des points obscurs. La théorie spirillaire au contraire s'accorde beaucoup mieux avec les faits cliniques. Du reste elle s'appuie sur des constatations irrécusables.

***

Théorie spirillaire. — L'attribution de l'action pathogène à la symbiose fuso-spirillaire dans la stomatite mercurielle se fonde sur la ressemblance clinique de ses lésions avec celles que l'on peut observer dans les autres maladies fuso-spirillaires, et surtout sur les constatations bactériologiques et histologiques :

1° *Arguments cliniques.* — On s'est efforcé de trouver des symptômes différentiels permettant de préciser les éléments du diagnostic entre les stomatites mercurielles et les stomatites ulcéreuses. Les caractères de l'odeur de l'haleine, quel qu'en soit le degré d'« âcreté », ne permettent guère d'asseoir un diagnostic, quoi qu'en pense Bergeron qui s'exprime ainsi : « La fétidité dans la stomatite ulcéreuse rappelle celle de la stomatite mercurielle, et aussi celle de la gangrène de la bouche, mais elle s'en distingue assez cependant pour qu'après l'avoir constatée une fois on puisse la reconnaître et ne pas la confondre avec celle moins âcre et moins pénétrante de ces deux maladies. »

Dira-t-on que la tendance gangreneuse, si fréquente dans la stomatite mercurielle, lui soit particulière ? Oui, si l'on admet qu'il y a une différence de nature entre la stomatite ulcéreuse et la gangrène de la bouche. Cette différence était autrefois un dogme. Les auteurs actuels ne font plus cette distinction. Il est parfaitement établi que la stomatite ulcéreuse peut se compliquer de gangrène, et que le *noma* constitue simplement la forme grave de cette affection. Galippe l'avait déjà compris, avant que les recherches bactériologiques soient venues confirmer cette opinion : « Souvent, écrit-il, à l'hôpital des Enfants-Malades j'ai l'occasion d'observer des cas de stomatites ulcéro-gangreneuses parfois fort graves chez des enfants scrofuleux ou ayant un état général mauvais. »

La nature de l'adénopathie, l'aspect des ulcérations et des plaques gangreneuses, la salivation, le degré des réactions de l'état général, tout concorde entre les divers degrés de la stomatite mercurielle, et ceux des stomatites primitives depuis la gingivite jusqu'au noma. Il n'est donc pas exact de faire de la gravité possible de la stomatite mercurielle un caractère permettant de l'individualiser cliniquement.

L'aspect des lésions buccales est identique dans les deux affections. On a appelé « ulcéro-membraneuse » la *maladie de Bergeron*. Celui-ci, mieux inspiré, l'avait simplement qualifiée d'ulcéreuse. Jamais on ne trouve ni dans les stomatites primitives, ni dans les stomatites toxiques de véritables *fausses membranes*. Ce qu'il y a à la surface des plaques, ce ne sont pas des fausses membranes, ce n'est pas un exsudat, ce sont des débris de tissus sphacélés, aussi serait-il plus exact

de dire « ulcéro-gangreneuse », plutôt qu'ulcéro-membraneuse.

En résumé, il n'est pas un symptôme clinique des stomatites idiopathiques, qui ne puisse également appartenir aux stomatites toxiques.

2° *Arguments bactériologiques.* — Nous ne ferons que rappeler les travaux de Bernheim, d'Abel, de Vincent (1), etc., qui ont établi que la *stomatite ulcéro-membraneuse* était une maladie fuso-spirillaire. Ceux de Perthes, Von Ranke, Seiffert, Rona (2), etc... qui ont fait les mêmes constatations pour le *noma*, établissant ainsi l'identité de nature des deux affections. En ce qui concerne la stomatite mercurielle, les travaux de Lesueur, Rona, Lagarde (3) ont montré que chez l'homme on trouvait toujours la symbiose fuso-spirillaire abondante à la surface des ulcérations de cette affection, et souvent même à l'état de pureté. Vincent (4) a contesté ce fait et a voulu distinguer divers types bactériologiques dans la stomatite ulcéro-membraneuse. Il ne paraît pas admettre que les stomatites ulcéreuses secondaires

1. Abel. Zur Bakteriologie der Stomatitis und angina ulcerosa *Centralbl. f. Bakteriol.*, 15 juillet 1898. — Bernheim. Ueber einem bakteriologische Befund bei Stomatitis ulcerosa. *Centralbl. f. Bakter.*, 1898, nos 5 et 6. — Vincent. Etiologie de la stomatite ulcéro-membraneuse (*Société de Biologie*, 1904).

2. Perthes. Ueber noma. *Archiv. für Klinische Chir.*, t. LIX.

3. Lesueur. Recherches sur la stomatite ulcéro membraneuse. *Thèse*, Paris, 1900. — Rona. Zur ætiologie und Pathogenese der Plaut-Vincentschen Angina, der Stomakace, der stomatitis mercurialis gangrænosa und der Lungengangrän. *Archiv. f. Dermatol. u. Syphilis*, t. LXXIV, p. 171. — Lagarde. La stomatite mercurielle, maladie fuso-spirillaire, *Thèse*, Paris, 1909

4. Vincent. *Soc. de Biologie*, 6 mai 1905.

aient pour cause efficiente les microbes qu'il a décrits. Malgré Vincent, la majorité des auteurs modernes est uniciste. Les recherches histologiques ont d'ailleurs toutes concordé à démontrer l'identité des différentes stomatites ulcéreuses, qu'elles soient idiopathiques ou qu'elles aient une étiologie toxique.

Nos propres recherches confirment pleinement cette opinion. Elles expliquent de plus que s'il y a contradiction entre les différents auteurs, c'est que ce n'est pas à la surface des lésions qu'on trouve les agents virulents en pleine activité, mais au contraire dans les tissus envahis.

3° *Arguments histologiques.* — Rona (*loc. cit.*), le premier, trouva le *bacille fusiforme* sur les coupes histologiques de stomatite mercurielle et vit que ce microbe pénétrait profondément dans les tissus et y végétait en abondance. Il démontra que ce développement se faisait de la même manière dans la *stomatite primitive*, *l'angine de Vincent* et le *noma*. On range à l'heure actuelle ces affections dans le même groupe morbide. (Il faut y joindre la pourriture d'hôpital, l'ulcère phagédénique des pays chauds, et probablement aussi certains cas de gangrène pulmonaire et certains phagédénismes.) Nos recherches permettent de préciser les caractères histo-bactériologiques de la stomatite mercurielle. *Les lésions nécrotiques*, *l'intégrité relative des vaisseaux la rapprochent du noma.*

Mais c'est surtout la recherche des microbes dans les coupes qui est intéressante.

Nous avons montré que le *bacille fusiforme* pénétrait dans les tissus et végétait en grande abondance dans la profondeur de la zone de sphacèle, exactement de la

manière que Vincent a indiquée pour la pourriture d'hôpital, et Rona pour la plupart des maladies fuso-spirillaires. Nous avons en outre montré comme Veszprémi (*loc. cit.*) l'a fait pour d'autres fuso-spirilloses, que le spirochète de Vincent pénétrait plus loin dans les tissus que le bacille, et que par conséquent, c'est probablement ce parasite qui, à l'encontre de ce qu'on avait admis jusqu'ici, joue le rôle pathogène prédominant.

Rien en résumé ne permet de distinguer la stomatite idiopathique de la stomatite mercurielle, ni au point de vue clinique, ni au point de vue histo-bactériologique, et nous sommes en droit de conclure que la stomatite mercurielle appartient au groupe des maladies fuso-spirillaires.

Mais par quel mécanisme la force de résistance de l'organisme diminue-t-elle, ou la virulence des germes est-elle augmentée ? Ici nous entrons dans le domaine des hypothèses. Certainement *c'est moins le germe qui est modifié que le terrain*, et l'on peut dire que le mercure n'a pas une action bien différente des autres facteurs étiologiques qui prédisposent aux fuso-spirilloses.

La virulence du microbe s'exagère peut-être, et c'est une explication applicable aux faits de contagion de la stomatite mercurielle. Mais si cette augmentation de virulence est réelle, elle n'est probablement pas le fait primitif, et résulte plus vraisemblablement de ce que des conditions plus favorables à la végétation du parasite se trouvent réalisées.

C'est donc, croyons-nous, dans les modifications de l'état de réceptivité du sujet qu'il faut chercher les causes du développement de la maladie. Quelle part revient aux humeurs, quelle part revient aux phagocytes

dans la production de cet état de réceptivité ? C'est ce qu'il est bien difficile de décider actuellement. Maurel (1) pense que le mercure aurait la propriété de diminuer l'énergie des leucocytes, et c'est ainsi qu'administré à fortes doses, il aurait pour effet de laisser le champ libre aux nombreux microbes de la bouche. D'où les stomatites mercurielles. Cette théorie est basée sur les expériences suivantes : « Le bichlorure de mercure mêlé au sang du lapin diminue de la façon la plus nette l'énergie des leucocytes contenus dans le sang : l'inoculation comparative des microbes pathogènes sur des lapins normaux et sur des lapins mercurialisés a montré que chez ces derniers l'influence nocive des microbes pathogènes est infiniment plus appréciable. »

Mais chez l'homme soumis à l'intoxication mercurielle, on ne remarque pas que la tendance à contracter n'importe quelle maladie infectieuse se soit beaucoup accrue. Non, cette prédisposition est *élective* pour l'association fuso-spirillaire, de sorte que l'hypothèse d'un simple affaiblissement de l'activité leucocytaire ne nous satisfait pas entièrement. Du reste si les lapins sur lesquels ont porté les expériences de Maurel deviennent si sensibles à l'influence des microbes pathogènes, comment se fait-il qu'en opérant précisément sur ces animaux, nous n'ayons jamais pu leur donner de stomatite ? Il y a là autre chose qu'une diminution générale de la résistance organique.

Tout récemment Möller (2) a publié des faits clini-

1. Maurel. Société de médecine de Toulouse, in *Bulletin Médical*, 1894, p. 283.

2. Magnus Möller. Uber Quecksilbervergiftung und angina bezw. Stomatitis ulcero-gangræosa. *Derm. Zeitschr.*, 1911, nos 2, 3 et 4.

ques très intéressants à ce sujet : il démontre que les malades atteints d'*angine de Vincent* sont très fâcheusement influencés par le mercure, qu'une erreur de diagnostic peut dans ces conditions avoir des conséquences particulièrement graves, et il cite un cas de mort survenu dans ces circonstances. Ainsi, les malades porteurs d'une fuso-spirillose de la bouche sont sujets aux accidents les plus graves sous l'influence de doses modérées de mercure, incapables sans doute d'agir bien énergiquement sur l'activité leucocytaire. D'autre part, certains animaux qui ne sont pas sujets aux fuso-spirilloses sont complètement réfractaires aux complications buccales de l'hydrargyrisme. On peut donc aisément comprendre que le médicament agit en influant sur la réceptivité du sujet qu'il est capable d'augmenter, mais non de créer à lui seul.

Ainsi s'explique que chez l'homme, très fréquemment sujet aux maladies fuso-spirillaires, on puisse voir éclater ces accidents sous l'influence de doses minimes de mercure. Au contraire, les lapins et les cobayes qui ne sont pas réceptifs à cette infection n'en présentent jamais, et il est probable que c'est en raison de la faible réceptivité de l'organisme des chiens qu'on est obligé, pour obtenir la stomatite, de leur administrer de très hautes doses de mercure (1).

1. *Quelques publications récentes* (Achard et Flandin. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 28 avril 1911. — Ravaut. *Soc. fr. de Dermat.*, 1er juin 1911) *semblent indiquer que le « 606 » exerce une action thérapeutique extrêmement puissante sur les maladies fuso-spirillaires. Si les idées que nous venons de soutenir sont exactes, tout porte à croire que l'arséno-benzol doit avoir la même efficacité dans la stomatite mercurielle.*

PROTOCOLE DES EXPERIENCES

Pour éviter d'inutiles redites, nous ne répéterons pas, à propos de chacune de nos observations, la description de ce que nous aurons constaté dans les précédentes.

*
* *

1° Lapins

Lapin A

Lapin de 2.320 grammes, ne présentant aucune lésion des gencives ni d'aucun point de la muqueuse buccale.

L'examen bactériologique du produit de râclage provenant de la sertissure des dents avant toute injection mercurielle montre de nombreux spécimens d'une flore buccale très riche. La plupart des éléments observés se décolorent par la *méthode de Gram*.

On trouve parmi les microbes prenant le *Gram*:

Des filaments assez longs non cloisonnés. Quelques rares bacilles dont quelques-uns se groupent en chaînes de plusieurs bâtonnets.

De très nombreux cocci, les uns isolés, d'autres en diplocoques, d'autres en chaînettes courtes. Les éléments les plus nombreux se décolorent par la *méthode de Gram*. On note parmi eux:

De très nombreux filaments formant çà et là des pelotons. Ces filaments ont environ 1 μ 1/2 d'épaisseur.

Des bacilles épais en chaînettes courtes, d'autres isolés ayant les dimensions du *B. coli commune*. On voit aussi quelques fins bacilles peu colorés et des spirochètes assez nombreux, à spires ordinairement lâches et irrégulières. On trouve enfin facilement, bien qu'ils ne soient pas très nombreux, des bacilles à extrémités amincies ayant à peu près les dimensions et ressemblant par leur forme au *B. fusiforme* de Vincent.

Les cultures ont permis d'isoler les espèces suivantes :

Streptocoque ;
Staphylocoque blanc ;
Bacillus subtilis ;
Pneumocoque ;

et un bacille immobile voisin du *colibacille*.

Sur le milieu de Veillon il ne s'est développé que du *streptocoque*.

27 mai 1910. — Injection de *cinq centigrammes* de Hg. métallique sous forme d'huile grise à 40 %. L'injection est faite dans les muscles des gouttières vertébrales à la région lombaire inférieure.

31 mai. — On ne note aucun symptôme pathologique chez l'animal.

Nouvelle injection de *cinq centigrammes* de Hg. métallique (huile grise).

6 juin. — Aucun trouble apparent, le lapin mange bien. La bouche est en parfait état. Injection de *dix centigrammes* de Hg. métallique (huile grise).

11 juin. — L'état général est toujours parfait. Il n'y a aucun malaise apparent. Avec une aiguille plate, nous faisons une dilacération des gencives à la sertissure des incisives supérieures.

12 juin. — Le rebord gingival n'est pas rouge, ne présente

pas d'aspect inflammatoire. Nouvelle injection de *dix centigrammes* de Hg. (huile grise).

13 juin. — Il n'y a aucune gingivite.

L'examen microscopique du produit de râclage du rebord gingival montre la présence des mêmes éléments constatés avant toute injection de mercure. On y retrouve de nombreux microcoques, des bacilles courts, de longs filaments et des bâtonnets allongés très gros, granuleux, amincis aux extrémités, ayant près de 2 μ de largeur.

15 juin. — Aucune lésion gingivale.

18 juin. — L'effilure d'une pipette est piquée et brisée à plusieurs reprises dans le rebord des gencives au collet des incisives supérieures. Injection de *cinq centigrammes* de Hg. (huile grise).

20 juin. — Aucune inflammation.

21 juin. — Inoculation dans le rebord gingival d'un peu d'exsudat recueilli à la surface d'une ulcération de stomatite mercurielle de l'homme.

22 juin. — Aucune gingivite.

23 juin. — La bouche est toujours en parfait état. Il ne reste aucune trace des traumatismes exercés.

3 juillet. — Injection de *deux centigrammes* de biiodure de Hg.

5 juillet. — La dernière piqûre a laissé une petite tuméfaction locale. Injection de *deux centigrammes* de biiodure de Hg. L'animal a un peu maigri.

7 juillet. — Injection de *huit centigrammes* de biiodure de Hg. en deux piqûres.

10 juillet. — L'animal a maigri, ne mange plus. Aucune lésion buccale.

12 juillet. — Amaigrissement. Légère diarrhée.

13 juillet. — Meurt sans avoir présenté de stomatite.

Autopsie. — Pas de lésion viscérale appréciable. Congestion de la muqueuse du gros intestin sans ulcérations.

Lapin B

Lapin de 2.450 grammes ne présentant aucune lésion buccale.

Examen bactériologique du produit de râclage du rebord gingival. On y constate la présence de nombreux microbes :

De longs filaments qui pour la plupart se décolorent par la *méthode de Gram* (Leptothrix).

Des bacilles qui les uns, moins nombreux, prennent le *Gram*, et les autres, bien plus nombreux se décolorent par cette méthode. Ces derniers sont de dimensions variables. Les uns gros et relativement courts ont tendance à former des chaînettes. Les autres plus petits n'offrent pas ce groupement. Il y a aussi de très fins bâtonnets peu colorables.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'une façon certaine des éléments pouvant être assimilés au *B. fusiforme* de Vincent, en revanche, nous avons aisément trouvé des *spirilles*.

Sur les cultures il s'est développé surtout des colonies de *staphylocoques* et de *streptocoques*. Nous avons également pu y retrouver le *pneumocoque*, le *colibacille* et une moisissure indéterminée.

18 juin. — Dilacération du rebord gingival à l'aide d'une aiguille plate, à la sertissure des incisives supérieures.

20 juin. — Aucune inflammation appréciable n'a succédé au traumatisme.

21 juin. — Le rebord gingival est décollé autour des incisives supérieures dans une étendue de quelques millimètres. On insinue entre la gencive décollée et la dent un peu de tartre dentaire provenant de la bouche d'une femme atteinte de gingivite mercurielle.

22 juin. — Il y a une légère rougeur et un peu de gonflement de la gencive au point d'inoculation. On peut y recueillir une gouttelette de pus qui, étalée sur une lame, montre

qu'elle contient les mêmes germes que nous avions trouvés au collet des dents avant toute inoculation. Les cocci surtout sont très nombreux, ils prennent le *Gram* pour la plupart.

23 juin. — Le rebord gingival est encore rouge au point de l'inoculation, mais il n'y a aucune tendance à l'extension des lésions. Injection d'*un centigramme* de biiodure de Hg.

25 juin. — La gingivite a entièrement disparu. Injection d'*un centigramme* de biiodure de Hg.

Ces injections mercurielles sont répétées les *27 et 29 juin* le *1er*, *le 4 et le 6 juillet* à la dose d'*un centigramme* par injection.

Le lapin a été trouvé mort le *7 juillet* sans avoir présenté de troubles apparents les jours précédents, et sans avoir jamais eu la moindre lésion buccale.

Lapins C, D et E

Lapins de 2.320 à 2.850 grammes, sains, bouche en parfait état. Ils sont injectés en série et reçoivent chacun :

9 mai. — En injection intra-musculaire au lieu d'élection : *un centigramme de biiodure* de Hg. et *cinq centigrammes de calomel.*

10 et 11 mai. — Ils sont en bon état apparent.

12 mai. — On trouve mort le *lapin D* et l'autopsie ne révèle aucune lésion viscérale notable.

Les reins examinés histologiquement n'ont montré que des lésions limitées à quelques tubes contournés et consistant essentiellement dans la tuméfaction trouble des protoplasmas des cellules dont les noyaux sont repoussés vers la partie basale.

16 mai. — Les deux lapins survivants paraissent en bon état et mangent bien. Ils reçoivent l'un et l'autre une deuxième injection de *cinq centigrammes* de calomel.

20 mai. — Ils ne présentent aucun trouble de l'état général. Leur bouche est en parfait état.

24 mai. — Ils reçoivent chacun *cinq centigrammes* de calomel.

26 mai. — On remarque que le lapin C a maigri. Il meurt le lendemain sans avoir présenté aucune lésion buccale. On trouve à l'autopsie un état congestif de la muqueuse du gros intestin. Le rein n'est pas altéré macroscopiquement, mais l'examen histologique a permis au milieu de tubes contournés qui pour la plupart paraissent parfaitement sains, d'en trouver d'autres moins nombreux dont les cellules étaient devenues troubles, leur protoplasma apparaissant creusé de *nombreuses vacuoles* de dimensions inégales ; le noyau était dans quelques-unes d'entre elles pâle, ne laissant voir que ses contours et son nucléole.

28 mai. — Le lapin E survivait encore et ne présentait aucun trouble apparent et en particulier aucune inflammation des gencives.

2° Cobayes

Cobaye A

Cobaye de 700 grammes, ne présentant aucune lésion buccale, l'examen microscopique du produit obtenu par râclage des gencives montre une flore microbienne peu abondante mais très variée : des filaments de *Leptothrix*, des bacilles courts et surtout des cocci. Il y a des *bacilles fusiformes* qui paraissent plus fins et moins colorables que le bacille de Vincent.

Nos quelques examens ne nous ont pas montré de *spirochètes*. La plupart des éléments se décolorent par la *méthode de Gram*, sauf les microcoques dont un grand nombre restent colorés. Sur les cultures nous avons obtenu le *streptocoque* en petite quantité, le *staphylocoque blanc* en grande abondance, un *tétragène* et un *bacille* du groupe du *B. coli commune*.

Injection le *20 août* d'*un centigramme* de biiodure de Hg. dans les muscles des gouttières vertébrales au point habituel.

21 août. — Ne présente aucun trouble apparent.

22 août. — Injection d'*un centigramme* de biiodure de Hg. Il n'y a aucune lésion des gencives, mais l'état général est moins bon, l'animal n'a pas mangé, les poils sont un peu hérissés.

23 août. — Le cobaye n'a pas mangé et se tient immobile.

On le trouve mort le *24 août.*

Les gencives ne présentent pas trace d'inflammation.

A l'autopsie, on ne constate aucune lésion viscérale, sauf de l'hyperémie du gros intestin.

Les reins fixés au *formol au cinquième* ont montré quelques lésions parenchymateuses : aspect trouble des cellules de la plupart des tubes contournés avec ébauche de dégénérescence vacuolaire dans quelques-uns d'entre eux. Les striations protoplasmiques basales des cellules avaient disparu dans tous les tubes. (L'autopsie avait, il est vrai, été faite plusieurs heures après la mort.)

Cobaye B

Devant l'insuccès de notre première tentative, et la mort rapide de l'animal, le cobaye B pesant 730 grammes reçut, le *5 septembre*, *un quart de centigramme* de biiodure de Hg. dans la région lombaire au lieu d'élection.

Il ne présentait aucune lésion des gencives. Les frottis obtenus avec le râclage gingival présentaient les mêmes formes microbiennes qui habitent ordinairement la bouche et que nous avons déjà indiquées. On ne trouvait pas de bacilles en navette ressemblant au *bacille* de Vincent, mais on en trouvait de plus minces et moins colorables qui présentaient dans l'ensemble une grande analogie de forme. On trouve de très rares *spirochètes*. Les cultures donnèrent comme toujours le *streptocoque* et le *staphylocoque*. Nous avons également pu

y retrouver le *pneumocoque*, le *colibacille*, le *M. catarrhalis* et un bacille court non déterminé.

6 septembre. — Aucun trouble apparent, l'animal a mangé comme d'habitude.

7 septembre. — Aucun trouble. Injection d'*un quart de centigramme* de biiodure de Hg.

8 septembre. — Bon état, aucune inflammation des gencives.

9 septembre. — Même état. Injection d'*un quart de centigramme* de biiodure de Hg.

11 septembre. — Bon état. On dilacère le rebord des gencives autour des incisives supérieures. Injection d'*un quart de centigramme* de biiodure de Hg.

13 septembre. — Il ne reste plus trace du traumatisme de l'avant-veille. Injection d'*un demi-centigramme* de biiodure de Hg. La recherche par l'examen direct des microbes des gencives, refaite à ce moment-là, a donné des résultats analogues aux premiers. Nous n'avons pas fait de nouvelles cultures.

15 septembre. — On inocule entre les incisives supérieures et la gencive dilacérée et décollée une parcelle d'exsudat gingival recueilli sur une malade ayant de la gingivite mercurielle. Injection d'*un demi-centigramme* de biiodure de Hg. On remarque que l'animal a maigri et ne mange plus.

17 septembre. — Aucune inflammation gingivale. Le cobaye est trouvé mort le lendemain.

L'autopsie ne révèle aucune autre lésion viscérale qu'un état congestif de la muqueuse colique. (Pas d'étude histologique, autopsie tardive).

Cobayes C, D, E, F, G, H

Six cobayes pesant de 550 à 800 grammes sont injectés en série. Ils sont bien portants sauf D qui est maigre et paraît

souffrant. Aucun d'eux ne présente de lésion buccale à signaler.

9 mai. — Ils reçoivent tous dans les muscles des gouttières vertébrales une double injection d'*un demi-centigramme* de biiodure de Hg. d'un côté, et de l'autre de *deux centigrammes et demi* de calomel en suspension dans l'huile.

10 mai. — Tous paraissent souffrants, ne mangent pas et ont le poil hérissé. Le cobaye D que nous avons déjà signalé ne se tient plus debout.

11 mai. — Les cobayes D et F sont trouvés morts.

12 mai. — Mort du cobaye C.

Cependant, les autres recommencent à manger et paraissent moins souffrants. Il n'y a aucune altération des gencives. A ce jour trois cobayes sur six survivent encore.

15 mai. — On trouve mort le cobaye G tandis que les deux derniers paraissent en bon état et mangent bien.

16 mai. — Injection de *deux centigrammes et demi* de calomel aux deux survivants (E et H).

20 mai. — Les deux cobayes paraissent souffrants et ont le poil hérissé. Ils ne mangent pas.

22 mai. — Leur état est un peu meilleur.

24 mai. — Nouvelle injection de *deux centigrammes et demi* de calomel.

26 mai. — Le cobaye H meurt.

Au moment où nous écrivons, le survivant E paraît en bon état.

Jamais aucun de ces animaux n'a présenté au cours du traitement mercuriel la moindre inflammation buccale.

L'autopsie des animaux faite dans de bonnes conditions pour F et H n'a rien montré d'intéressant en dehors d'une hyperémie très marquée de la muqueuse colique.

Le rein étudié chez les chiens paraissait un peu mou et gros. Nous y avons retrouvé des lésions de dégénérescence vacuolaire des cellules des tubes contournés. Parfois le noyau

pâle n'était plus reconnaissable qu'à son nucléole persistant. Mais cette dégénérescence ne portait jamais que sur un très petit nombre de tubes.

3° Chiens

Chien A

Chien adulte pesant 11 kgr. 1/2.

Gencives et dents en bon état sans lésions notables.

L'examen des microbes de la bouche auquel nous avons procédé à ce moment nous a montré l'existence d'une infinité de bactéries de toutes sortes.

Le produit obtenu par le râclage du rebord gingival, au collet des dents a été examiné directement après coloration simple, ou après coloration par la méthode de *Gram*. Nous avons trouvé partout une flore si riche que le seul examen microscopique ne permet pas d'en donner une description méthodique. Nous indiquerons seulement les principales formes microbiennes constatées.

Parmi les éléments *prenant le Gram*, on voit :

Quelques filaments assez longs dont l'épaisseur dépasse 1 μ 1/2.

Des bacilles relativement peu nombreux dont les uns gros, à extrémités carrées, disposés en chaînes ressemblant au *B. subtilis* et dont quelques autres disséminés çà et là, rappellent par leur forme le *B. Diphteriæ*.

Des cocci fort nombreux, les uns isolés, les autres en diplocoques, les autres en chaînettes. On remarque nettement par places des diplocoques encapsulés paraissant être des pneumocoques.

Mais les éléments les plus nombreux se décolorent par la *méthode de Gram*.

Parmi ceux-ci se voient :

De très nombreux filaments fort longs se disposant çà et là en touffes épaisses. En certains points, quelques-uns de ces filaments se cloisonnent et prennent à une de leurs extrémités l'aspect de strepto-bacilles, tandis que dans le reste de leur longueur on ne voit aucune trace de division transversale.

Des bacilles épais (près de 1 μ 1/2), et courts, isolés ou en chaînettes, d'autres plus petits de la dimension et de la forme de *B. Coli commune*. D'autres très minces, et très allongés peu colorables, souvent incurvés (spirilles?).

On a quelque peine parmi tous ces éléments figurés à retrouver des bâtonnets ressemblant au *B. fusiforme* de Vincent.

Enfin on trouve d'assez rares *spirochètes* très polymorphes, dont nous dirons seulement que les uns prennent assez bien le colorant et sont peu ondulés, et dont les autres, peu colorables, sont plus régulièrement spiralés.

Cultures. — Petit nombre d'espèces prenant le *Gram* pour la plupart. Nous avons pu identifier le *streptocoque* et le *staphylocoque* pyogènes qui prédominaient de beaucoup dans nos cultures sur toutes les autres espèces.

Nous avons pu enfin isoler les espèces suivantes sur la gélose aérobie :

Pneumobacille ;
M. catarrhalis ;
B. Subtilis ;
Pneumocoque.

Sur le milieu anaérobie de Veillon se sont développés surtout des *streptocoques* et un bacille analogue à *B. perfringens*.

Nos cultures sur sérum étaient impures : les spirilles s'y développaient médiocrement ; elles ne nous ont pas permis d'entreprendre sur ceux-ci des recherches utiles.

12 septembre 1910. — Injection de *cinq centigrammes* de

calomel sous forme d'huile au calomel à 5 °/₀. L'injection est faite le long de la ligne des apophyses épineuses à un travers de doigt en dehors de cette ligne en pleine région lombaire. L'aiguille est dirigée obliquement sous l'aponévrose de manière à pénétrer franchement dans les masses musculaires des gouttières vertébrales. L'injection est faite avec les précautions d'asepsie usuelles : les poils sont coupés aux ciseaux et la peau désinfectée par un badigeonnage de teinture d'iode. L'animal ne paraît éprouver aucun malaise après l'injection.

14 septembre. — On constate une légère rougeur du rebord des gencives à la racine des incisives supérieures droites.

16 septembre. — L'état des gencives n'a pas changé, les lésions sont à peine appréciables. L'animal présente un peu de diarrhée depuis la veille et l'on a constaté quelques filets de sang dans les matières fécales.

19 septembre. — Bon état. Le chien reçoit une deuxième piqûre de calomel (*cinq centigrammes*) sous forme d'huile au calomel, à 5 °/₀ au gaïacoloïd, dans les conditions précédemment indiquées.

20 septembre. — L'animal est resté somnolent depuis la veille et n'a pas mangé (cet état nous a paru pouvoir être attribué à la substance analgésique contenue dans l'huile injectée la veille).

21 septembre. — Bon état général ; mais une tuméfaction notable s'est produite au point de la dernière injection. On constate une légère rougeur du rebord gingival à la racine des incisives supérieures. La gencive correspondant à la première prémolaire supérieure droite présente une érosion peut-être de nature traumatique.

23 septembre. — Il s'est formé au point de la deuxième injection un abcès du volume d'une mandarine, fluctuant. La diarrhée a reparu, les matières fécales sont sanguinolentes. L'érosion gingivale signalée plus haut s'est peu modifiée. L'exsudat examiné au point de vue bactériologique s'est mon-

tré assez riche en éléments fusiformes ressemblant au bacille de Vincent et en possédant les réactions de coloration.

26 septembre. — L'abcès a diminué un peu de volume, mais la diarrhée est devenue nettement dysentériforme et l'animal ne pèse plus que 10 kgr. 500. Le rebord gingival est un peu rouge aux deux mâchoires.

28 septembre. — L'état inflammatoire du rebord gingival s'est acccentué et il existe plusieurs petites ulcérations de la face interne des lèvres, correspondant aux canines. Les dents se montrent revêtues d'un enduit grisâtre vers le collet. L'animal refuse maintenant la nourriture qu'on lui apporte.

1er octobre. — L'amaigrissement est devenu considérable (poids 9.100 grammes). L'abcès dorso-lombaire a presque entièrement disparu sans ouverture à l'extérieur. De nombreuses ulcérations se sont formées à la face interne des lèvres. Elles confluent en une bande ulcérée grisâtre large d'un demi à un centimètre et plus, à la face interne des lèvres supérieures, des deux côtés de la mâchoire. A chacune des canines correspond une ulcération gris brunâtre, sanieuse, à base un peu infiltrée. La langue est saburrale, recouverte d'un épais enduit grisâtre, mais elle ne présente aucun gonflement et on ne lui voit pas d'ulcérations.

L'animal ne laisse pas s'écouler de salive en quantité abondante à l'extérieur ; cependant on remarque que les poils de ses lèvres sont mouillés. Il ne mange ni ne boit. Si on lui apporte de l'eau, il en approche le museau, mais n'ose pas tirer la langue pour boire. Diarrhée dysentériforme avec évacuations très fréquentes.

L'examen bactériologique des lésions a été fait à ce moment: Presque toutes les formes microbiennes qui avaient été vues dans le tartre dentaire avant le commencement des injections mercurielles furent retrouvées à la surface des plaques de stomatite, filaments, bacilles et surtout microcoques.

Cependant, les *spirochètes* existent en beaucoup plus grand

nombre et l'on trouve de très nombreux *bacilles fusiformes* très caractéristiques reconnaissables à leurs extrémités arrondies ou effilées et à leur forme incurvée. Un assez grand nombre d'entre eux se groupent en diplobacilles. Sur plusieurs ulcérations la formule bactériologique était la même.

L'examen à l'*ultra-microscope* permit de voir qu'un assez grand nombre de *bacilles fusiformes* étaient très mobiles et que les *spirochètes* présentaient deux modes de locomotion ; les uns tendaient et détendaient leurs tours de spire irrégulièrement. D'autres plus petits et moins nombreux, plus régulièrement ondulés avaient simplement des mouvements d'inflexion ou de rotation.

Les cultures ne donnaient que peu de renseignements nouveaux. Sur la gélose ordinaire en milieu aérobie, le *streptocoque* et le *staphylocoque* représentaient la plupart des colonies. Nous avons retrouvé là les espèces qui existaient déjà quand la bouche de l'animal était saine. Les cultures sur sérum ou celles faites dans le milieu anaérobie de Veillon ne nous ont pas non plus donné de renseignements nouveaux.

2 octobre. — Les ulcérations de la bouche ont un aspect gangreneux, gris brunâtre ; elles correspondent à la face externe des dents sur lesquelles elles s'appliquent lorsque, après avoir écarté les lèvres, on les laisse reprendre leur position naturelle.

Les dents sont recouvertes d'un enduit grisâtre, abondant près du rebord gingival qui est à peine ulcéré et non décollé, contrairement à ce que l'on voit si souvent dans la gingivite mercurielle de l'homme.

L'haleine est fétide.

Les évacuations sont fréquentes mais peu abondantes, rouges, muqueuses. Amaigrissement extrême. Il n'y a eu à aucun moment d'anurie.

3 octobre. — Les ulcérations buccales ont encore pris de l'extension, leur teinte brunâtre s'est accentuée. Faiblesse ex-

trême ; le chien ne se tient plus que difficilement debout.

4 octobre. — Mort.

Autopsie. — Faite plusieurs heures après la mort. Les ulcérations de la stomatite occupent la face interne des lèvres au niveau des arcades dentaires, formant aux deux mâchoires une ligne presque ininterrompue. Sur les bords de la langue, empiétant sur la face inférieure, on trouve de chaque côté une ulcération linéaire longue de 4 à 5 centimètres, large de 5 à 8 millimètres.

Poumons. — Absolument sains.

Cœur. — En diastole ; sans lésions endocardiaques.

Foie. — Rouge foncé, un peu mou et congestif.

Reins. — Ne présentent pas de lésions macroscopiques.

Vessie. — Pleine d'une urine nettement albumineuse.

Intestin grêle. — État congestif de la muqueuse.

Gros intestin. — Rempli d'un mucus épais, sanglant. La muqueuse elle-même est rouge, parsemée de nombreuses suffusions sanguines depuis le cæcum jusqu'au voisinage de l'anus.

Prélèvement pour l'examen histologique de fragments des lèvres qui sont fixés par le *formol à 20 °/₀*.

Examen histologique d'une ulcération de la lèvre supérieure. Sur une coupe colorée par l'hématéine-éosine on distingue tout de suite trois zones :

Une zone superficielle, de nécrose, d'où les éléments cellulaires nucléés ont disparu.

Une zone profonde, de réaction inflammatoire, caractérisée par la présence de nombreuses cellules migratrices pour la plupart polynucléaires (zone de défense).

Les deux zones superficielles sont parsemées de taches jaunâtres ou brunes constituées par des suffusions sanguines ou par la présence de granulations pigmentaires.

A. — *Zone de nécrose.* — Cette zone qui est la plus superficielle peut se subdiviser en trois couches :

1° *Couche superficielle.* — Se colore un peu par l'hématéine, mais retient énergiquement les autres colorants basiques. Cette couche est mince, constitue tout à fait la surface de l'ulcération. Si par endroits on la voit s'enfoncer un peu dans la profondeur, c'est qu'elle semble tapisser toutes les anfractuosités de la surface. Examinée à un fort grossissement sur des préparations traitées par les méthodes de recherche des microbes dans les coupes (Thionine, Bleu polychrome), on y décèle la présence d'une infinité de microbes qui lui donnent un aspect granuleux. Il est difficile de distinguer tous les aspects morphologiques sous lesquels ils se présentent, toutefois on y reconnaît de très nombreux microcoques et des filaments longs et irréguliers (*cladothrix de Veszprémi ?*). La plupart de ces éléments prennent le *Gram*, si bien que sur des coupes traitées par cette méthode, cette couche superficielle offre à l'œil nu une netteté de limites parfaite, contrastant par sa coloration violette avec la décoloration des régions plus profondes. On trouve aussi par places dans cette couche des dépôts pigmentaires jaune brunâtre ou brun noirâtre;

2° *Couche moyenne.* — En général plus épaisse que la précédente, atteignant en certains points plus d'un millimètre d'épaisseur. On n'y trouve plus aucune cellule, aucun noyau. Cette zone est nettement acidophile. Elle paraît vitreuse quand on l'examine à un faible grossissement, mais on y distingue çà et là des amas pigmentaires brunâtres disséminés irrégulièrement.

On voit en particulier des débris de leucocytes nécrosés qui sont chargés de grains brunâtres. Ces pigments ne se dissolvent pas dans la solution iodo-iodurée.

Ils disparaissent en donnant la coloration bleue caractéristique par le procédé de Mac Callum.

Examinée à un fort grossissement, après coloration par un bleu basique (Bleu polychrome par exemple), on voit cette couche parsemée d'un grand nombre de bâtonnets plus ou

moins allongés, un peu incurvés pour la plupart et amincis ou arrondis à leurs extrémités. Ces bâtonnets ne se colorent pas par la *méthode de Gram*.

Traités par la méthode de Weigert, ils gardent au contraire leur coloration violette à condition de ne pas pousser trop loin l'action décolorante de l'huile d'aniline. Dans ces conditions on peut étudier leur structure, ils apparaissent remarquablement granuleux, tantôt droits, tantôt incurvés en virgule ; les plus longs peuvent avoir une forme en S très allongé.

Semés d'une façon relativement discrète dans la plus grande partie de cette zone, les bâtonnets que nous venons de signaler deviennent beaucoup plus nombreux dans la profondeur.

3° *Couche profonde.* — Elle est assez mince, irrégulière, constituée par une quantité énorme de bacilles, formant un inextricable feutrage. Peu visible sur les coupes colorées à l'hématéine-éosine, cette couche se voit mieux sur les préparations traitées par la méthode de Dominici ou simplement par le *bleu polychrome* de Unna. On la met en évidence d'une façon parfaite par la méthode de Weigert. On voit alors que cette couche profonde teinte en violet se continue insensiblement avec la couche moyenne ; qu'elle est au contraire assez nettement arrêtée du côté de la profondeur où elle dessine une ligne irrégulière, festonnée, dont les prolongements semblent s'insinuer dans la profondeur à la faveur et le long des travées fibreuses.

Les milliers de bâtonnets qui la constituent se groupent en rangées parallèles qui se disposent elles-mêmes en tourbillons irréguliers ; ils rappellent assez bien la disposition des cellules dans les sarcomes fasciculés.

On les voit suivant les cas se présenter suivant leur axe, sous forme d'un point arrondi, ou bien perpendiculairement à leur axe, sous forme d'éléments granuleux, allongés, souvent incurvés, à bouts amincis ou simplement arrondis. Cette cou-

che profonde ne contient pas encore d'éléments cellulaires, il n'y a guère que des débris de noyaux. Mais au contraire un peu plus loin dans la profondeur, la couche suivante se montre riche en éléments cellulaires.

B. — *Zone inflammatoire.* — Sur les coupes colorées à l'hématéine-éosine elle contraste à l'œil nu par sa coloration violette avec la couleur rosée de l'eschare sus-jacente à laquelle elle succède assez brusquement. Elle est constituée essentiellement par une infiltration des tissus par de très nombreux leucocytes polynucléaires. Cette zone peut à son tour être divisée en deux couches :

1° *Une couche superficielle* voisine des régions où la nécrose est complète.

En ces points, les noyaux encore colorables sont pour la plupart arrondis plus ou moins régulièrement en boule, et suivant que la dégénérescence est plus ou moins avancée, cette boule est à peine teinte par les couleurs basiques, ou bien au contraire elle a conservé ses affinités de coloration, mais se teint d'une façon uniforme et massive.

2° *La couche profonde* de la zone inflammatoire, bien plus étendue que la première s'étend jusqu'aux tissus sains. L'infiltrat cellulaire est constitué en majeure partie par des leucocytes polynucléaires venus par diapédèse. Ils sont pour la plupart déformés par pression réciproque, ou comprimés entre les faisceaux du tissu fibreux : leur noyau s'est détiré ou aplati. Les cellules fixes du tissu conjonctif ont également subi des altérations : elles perdent de bonne heure leurs prolongements et se gonflent ; leur noyau aussi tend à s'arrondir, mais ces cellules n'ont pas le temps, semble-t-il, de revenir à l'état embryonnaire.

Dans cette zone, les vaisseaux sont dilatés ; quelques-uns contiennent du pigment soit dans leur cavité, soit en petite quantité dans leur endothélium. Les capillaires sont distendus et quelques-uns se sont rompus, déterminant de petites

hémorragies interstitielles. Les vaisseaux ne sont atteints qu'assez tard par le processus inflammatoire : ce processus marche de dehors en dedans, nous n'avons pas trouvé de lésions thrombophlébitiques à distance de l'eschare. Les lésions d'endovascularite manquent même en pleine zone inflammatoire et ne s'observent qu'au voisinage de l'escharre.

Les vaisseaux lymphatiques dans la zone d'infiltration sont gorgés de leucocytes polynucléaires.

Au delà de la zone de réaction inflammatoire, les tissus semblent reprendre peu à peu un aspect normal. Toute trace d'inflammation a cessé à un millimètre ou un millimètre et demi de la zone de nécrose.

Dans les régions où il n'existe plus d'infiltration leucocytaire, les lésions du tissu connectif et des muscles sont minimes ou nulles.

Les muscles striés n'offrent d'altérations notables qu'à partir de la zone inflammatoire. La lésion importante consiste dans la destruction complète des noyaux qui est achevée dès l'entrée de la fibre musculaire dans la zone de nécrose. La striation transversale ne tarde pas non plus à disparaître complètement et finalement toute trace de l'élément musculaire disparaît.

Le tissu conjonctif voit ses cellules perdre leurs prolongements puis s'arrondir sans jamais prendre l'apparence de cellules dites embryonnaires, leur noyau devient pyknotique. Elles subissent la nécrose de coagulation et disparaissent en même temps que les leucocytes.

Les faisceaux conjonctifs résistent beaucoup mieux. Ils commencent, dans la zone inflammatoire par être écartés, dissociés, tiraillés par l'envahissement des cellules migratrices. Dans l'escharre où toute structure cellulaire a disparu, ils deviennent plus denses, et se reconnaissent encore par leur affinité pour le colorant de Van Gieson bien que cette affinité ait diminué.

Les fibres élastiques résistent aussi dans une certaine mesure, et sur des coupes colorées à l'orcéine acide, on en voit encore au fond de l'eschare un certain nombre qui se sont bien colorées et qui tranchent sur le fond clair de la zone nécrosée.

Chien B

Chien adulte pesant 9.600 grammes.

Les gencives ne présentent aucune lésion inflammatoire et les dents sont en bon état. Une des incisives supérieures se bifurque de façon à former deux pointes séparées par une échancrure. Elle chevauche sur l'incisive voisine. Le collet des dents est recouvert d'un peu d'enduit grisâtre, mais cet enduit n'adhère pas à la dent, il n'y a pas de concrétions de tartre dentaire.

28 décembre 1910.— Injection de *dix centigrammes* de calomel sous forme d'huile à 5 %. L'injection est faite au lieu d'élection (Voir obs. A) et avec les précautions d'usage.

29 décembre. — Bon état.

30 décembre. — L'animal est moins gai, il a cependant mangé et ne présente pas de diarrhée.

1er janvier 1911. — Les gencives sont dans le même état. Il n'y a pas de diarrhée. L'appétit est conservé. Une tuméfaction volumineuse s'est formée au point d'injection, elle atteint le volume d'un gros œuf de poule, elle est douloureuse à la moindre pression.

3 janvier. — La tuméfaction lombaire persiste, aussi volumineuse, douloureuse, fluctuante.

Il n'y a pas de diarrhée, on remarque en certains points un peu de rougeur du rebord gingival.

7 janvier. — Pas de diarrhée.

L'abcès consécutif à l'injection tend à diminuer. L'animal a maigri (Poids : 8.700 gr.) De la gingivite est apparue. Les

gencives sont en plusieurs points un peu gonflées, leur bord sertissural étant çà et là légèrement exulcéré.

Ces lésions de gingivite sont peu marquées autour des incisives. Elles sont plus accentuées autour de la canine supérieure droite, et nulles autour des molaires. Il n'y a aucune ulcération sur la muqueuse labiale ou jugale. Pas de traitement local. Nouvelle injection de *cinq centigrammes* de calomel.

10 janvier. — Bon état général. L'état des gencives s'est amélioré.

12 janvier. — La gingivite a presque entièrement disparu.

14 janvier. — Injection de *10 centigrammes* de calomel.

16 janvier. — Bon état.

18 janvier. — Une diarrhée abondante s'est déclarée. Les matières fécales contiennent du sang.

La gingivite a reparu. Ses lésions, plus intenses que la première fois, existent au collet de toutes les dents à des degrés divers. Il existe déjà une petite ulcération de la lèvre en regard de la canine supérieure droite.

19 janvier. — L'ulcération correspondant à la canine a grandi. Il s'en est formé une autre de la dimension d'une lentille correspondant à l'incisive supérieure voisine. Injection de *dix centigrammes* de calomel.

21 janvier. — L'état général est moins bon, l'animal ne mange et ne boit plus, il est triste et prostré. Ses ulcérations se sont multipliées. Il en existe maintenant quatre grandes au contact des quatre canines. D'autres petites ulcérations se forment au contact des molaires. Les dents sont fuligineuses, la langue villeuse est recouverte d'un épais enduit blanc grisâtre.

25 janvier. — Amaigrissement extrême. Les ulcérations se sont étendues et multipliées et forment une large bande irrégulière à peine interrompue à la face interne des lèvres. Les évacuations de mucus mêlé de sang sont fréquentes.

Mort le *27 janvier.*

Autopsie. — Les ulcérations occupent la face interne des lèvres et des joues, et s'étendent au delà des parties en contact immédiat avec les dents, depuis la gencive jusqu'au rebord des lèvres. Les ulcérations *linguales* siègent à la face inférieure, le long des bords latéraux, sans atteindre la face dorsale. Les deux bandes ulcérées ont l'une quatre et l'autre cinq centimètres. La plus courte est prolongée en avant, au delà d'un pont de muqueuse non détruite, par une petite ulcération correspondant à la canine droite. Cette ulcération arrive jusqu'à un centimètre et demi de la pointe de l'organe. Le dos de la langue est blanchâtre, d'aspect villeux par suite de l'hypertrophie des papilles.

Le pharynx et l'œsophage ne présentent aucune lésion.

L'estomac ne contient qu'un mucus épais et ses parois n'offrent pas de lésions apparentes.

L'intestin grêle est normal sauf au voisinage de sa terminaison où la muqueuse se congestionne, sans qu'il y ait nulle part de véritables suffusions sanguines ni d'ulcérations.

Le gros intestin, dès la valvule iléo-cæcale, présente des lésions beaucoup plus importantes : il est rétracté en un cordon épais et consistant, sa contraction réduit son calibre à très peu de chose.

A l'ouverture on voit sa muqueuse semée çà et là de plaques rouges congestives ou légèrement hémorragiques. On voit surtout les suffusions sanguines sur la partie saillante des replis de la muqueuse qui s'allongent pour la plupart parallèlement à l'axe de l'intestin. La muqueuse ne s'ulcère nulle part.

Poumons et cœur. — Absolument sains.

Foie. — Rouge foncé, hyperémique.

Reins. — Aucune modification notable, ni de consistance, ni d'aspect à la coupe, ni d'adhérence de la capsule.

Vessie. — Contient une urine légèrement albumineuse.

Prélèvement pour l'examen histologique de fragments des

lèvres, de la langue, du côlon descendant, du rein et du foie. Tous ces fragments sont fixés par le *formol* à 20 %.

Examen histologique.

1° *Coupe d'une ulcération de la lèvre supérieure.* — Nous y avons retrouvé toutes les particularités anatomo-pathologiques notées au sujet du chien A (voir plus haut); aussi ne ferons-nous que les résumer. Nous retrouverons les trois zones déjà décrites :

A. — *Zône superficielle* (zone de nécrose) décomposable elle-même en trois couches.

1° *Une couche superficielle*, mince mais inégale et irrégulière. On la voit à un fort grossissement composée d'une infinité de bactéries, cocci, filaments dont beaucoup restent colorés par la méthode de *Gram*.

2° *Une couche moyenne* acidophile, dans laquelle il ne se retrouve plus aucun noyau cellulaire, mais où l'on reconnaît encore des débris de tissu fibreux et surtout des fibres musculaires aisément reconnaissables bien qu'elles aient perdu leur striation transversale et leurs noyaux. Elles ont assez bien conservé leurs affinités de coloration. Disséminés au milieu de tout cela on peut distinguer les bacilles fusiformes colorés par la méthode de Weigert et par les bleus basiques. On trouve aussi disséminées, dans cette région, des granulations pigmentaires brunâtres de volume variable. Elles sont abondantes dans les foyers hémorragiques et dans le tissu sphacélé. Beaucoup sont contenues dans des débris de leucocytes ou d'hématies. Un séjour de vingt-quatre heures dans la solution iodo-iodurée ne les a pas dissoutes. Elles disparaissent en laissant une teinte bleue, quand on les a traitées par la méthode de Mac Callum.

3° *Une couche profonde* plus basophile, très mince et très irrégulière, bordant partout la zone suivante (zone d'inflammation), envoyant çà et là à la faveur des travées fibreuses

quelques prolongements vers la profondeur. On y voit une infinité de bacilles fusiformes formant un inextricable feutrage (voir obs. A).

B. — *Zone profonde* de réaction inflammatoire. Elle est elle-même décomposable en deux couches.

1° *Une couche superficielle* dans laquelle les noyaux des cellules deviennent globuleux, massifs, puis perdent rapidement leurs affinités pour les colorants et disparaissent. Cette couche très mince se continue insensiblement avec la suivante.

2° *Couche profonde* caractérisée par l'afflux de très nombreux leucocytes polynucléaires qui se massent là dans l'interstice des formations fibreuses, musculaires et vasculaires. Les cellules conjonctives fixes se gonflent sans s'arrondir complètement.

Dans cette zone les vaisseaux, particulièrement les capillaires, sont dilatés, quelques-uns de ces derniers sont rompus et les globules rouges auprès d'eux se sont extravasés au milieu des infiltrats cellulaires.

Quelques vaisseaux, les plus superficiels, montrent un commencement de prolifération de leur tunique interne, et contiennent de nombreux leucocytes, mais la plupart résistent assez bien à l'inflammation, ne sont envahis par la diapédèse que dans leur adventice, et ne contiennent pas une proportion exagérée de globules blancs. Beaucoup d'entre eux contiennent des pigments brunâtres, soit à l'intérieur, soit dans leur paroi.

Au delà de la zone inflammatoire, épaisse au maximum de deux millimètres, les tissus reprennent leur apparence normale. Nous n'y avons trouvé que peu de lésions comme nous l'avions observé chez le premier chien.

Les fibres musculaires perdent leurs noyaux et leur striation transversale dès qu'elles sont atteintes par la « couche active de prolifération bactérienne ».

Les faisceaux conjonctifs ont même dans l'eschare, conservé du moins à un certain degré leurs réactions de coloration.

Les fibres élastiques ne se retrouvent que dans la profondeur de la zone de nécrose ; ailleurs elles sont détruites.

2° *Coupe d'une ulcération de la langue.* Nous n'en décrirons pas les détails, les lésions étant absolument semblables à celles de l'ulcération de la lèvre. On y suit très bien les lésions des *fibres musculaires striées :* celles-ci perdent leurs noyaux tout d'abord, avant même d'atteindre la zone de prolifération bacillaire. Un peu plus tard elles perdent leur striation transversale, et enfin elles se dissocient (désintégration fibrillaire).

Les nerfs peuvent y être assez bien suivis, ils résistent admirablement à l'infiltration leucocytaire. Les cellules migratrices ne les pénètrent pas, et ils disparaissent en pénétrant dans la zone de nécrose, les cylindraxes étant détruits les premiers, puis les noyaux des gaines de Schwann. Sur les bords de la langue, les papilles voisines de l'ulcération se gonflent d'un infiltrat riche en polynucléaires. C'est au sommet des papilles que l'infiltration est le plus abondante.

3° *Coupe du côlon descendant.* — La tunique musculaire et la sous-muqueuse n'offrent aucune lésion notable. Il n'en est pas de même de la muqueuse qui présente un état inflammatoire très manifeste. Son épaisseur moyenne est de 450 μ ; les lésions siègent surtout près de sa surface et prédominent sur les parties saillantes des plis. En ces deux points les modifications anatomiques sont assez différentes pour que nous les décrivions séparément.

Dans le fond des plis, l'hyperémie est nulle ou légère, les vaisseaux se sont aplatis au point qu'on a quelque peine à les retrouver sur la coupe. *Les glandes de Liberkühn* ont assez bien conservé leur structure. Elles sont riches en cellules caliciformes bien constituées et s'ouvrent librement dans la lumière de l'intestin au fond des plis. La cavité des glan-

des ne contient pas de leucocytes, même au voisinage de leur ouverture. L'épithélium de revêtement, même au fond des plis, s'est désorganisé ou a disparu en partie et on trouve quelques leucocytes polynucléaires à la surface. Les lésions interstitielles consistent, tant dans l'intervalle des tubes glandulaires que dans la profondeur, entre leurs culs-de-sac et la musculaire muqueuse, en une infiltration constituée *purement par des plasmazellen*. Celles-ci, reconnaissables à leurs contours polygonaux, à leur protoplasme souvent très basophile, à leur noyau chromophile dont les grains de chromatine se disposent excentriquement à la périphérie du noyau, forment çà et là de véritables amas (plasmomes) ou bien, dans d'autres points, restent disséminés au milieu des cellules du tissu conjonctif, qui paraissent avoir un peu proliféré.

Si au lieu d'examiner l'angle rentrant des replis muqueux, nous étudions leur partie convexe, nous trouvons autre chose.

Dans la partie saillante des plis, nous constatons que l'hyperémie est extrêmement accusée. Elle est d'autant plus marquée qu'on se rapproche davantage de la surface, et la différence est si nette à ce point de vue qu'on pourrait décrire deux zones : l'une *superficielle* de dilatations capillaires et d'hémorragie et l'autre *profonde* ne présentant pas ces lésions.

En allant de la surface vers la profondeur, on remarque l'absence d'épithélium de revêtement qui a entièrement disparu.

Les glandes paraissent peu nombreuses parce qu'elles ont été écartées les unes des autres par la dilatation des capillaires et l'épanchement d'une grande quantité de sang dans le tissu intestinal. De nombreux *leucocytes polynucléaires* infiltrent la partie superficielle de la muqueuse où l'on voit des noyaux en pyknose ou en karyolyse.

Il existe près de la surface, soit dans les vaisseaux, soit dan le tissu interstitiel, et aussi dans les cellules glandulaires de dépôts pigmentaires assez importants.

Ces pigments sont abondants dans les cellules glandulaires près de l'extrémité des tubes, mais on en trouve en plus petite quantité autour des vaisseaux. Nous n'en avons pas remarqué dans l'endothélium vasculaire. Ces pigments ont les mêmes réactions histo-chimiques que ceux des lésions de la bouche.

Dans la partie profonde de la muqueuse on ne retrouve plus de dilatations vasculaires, ou du moins elles sont peu accusées. Il n'y a plus de cellules migratrices polynucléées, mais on retrouve toujours les nombreuses *cellules plasmatiques* dont nous avons parlé. Tout à fait à la surface de la muqueuse intestinale, on distingue à l'aide d'un fort grossissement de nombreux échantillons de la flore intestinale : microcoques, gros bacilles à extrémités carrées, etc... ; mais il est impossible d'affirmer, d'après les préparations histologiques, s'il y a ou non des bacilles fusiformes.

4° *Coupe du rein* — Les lésions histologiques se réduisent à peu de chose. Les glomérules paraissent absolument normaux. Les tubes contournés, pour la plupart, sont intacts. Leurs cellules ont conservé leurs contours, leur noyau est assez près de la base et la partie interne de la cellule est granuleuse. Aucune lésion du tissu conjonctif interstitiel.

Cependant, si l'on parcourt la préparation, on est frappé de trouver çà et là des tubes qui présentent des lésions cellulaires importantes, alors que ceux qui les entourent paraissent absolument sains Dans les tubes malades, les cellules sont devenues irrégulières ; on cherche en vain leurs limites. Le noyau pâle ne laisse plus colorer que le nucléole ou disparaît complètement. Le protoplasma présente une structure spongieuse très caractéristique, il est criblé de vacuoles, les unes très petites, les autres assez grosses.

5° *Coupe du foie.* — Le microscope ne décèle que des phénomènes de congestion hépatique ; les capillaires du lobule sont très dilatés, ils disloquent les travées cellulaires, mais la

dilatation vasculaire n'a pas remanié le lobule au point de lui donner l'aspect du foie cardiaque.

Chien C

Chien adulte pesant 7.700 grammes.

Les dents sont en bon état, recouvertes près du collet par un léger enduit grisâtre ne formant pas de concrétions adhérentes.

28 décembre 1910. — Injection de *cinq centigrammes* de calomel sous forme d'huile à 5 °/₀.

29 décembre. — Bon état.

30 décembre. — L'animal est un peu triste mais il mange bien, ne présente aucune lésion buccale et n'a pas de diarrhée.

1ᵉʳ janvier 1911. — Bon état général et buccal, mais la région de l'injection qui a été faite au lieu d'élection, est tuméfiée et douloureuse au toucher.

3 janvier. — Le rebord gingival est un peu rouge, d'aspect légèrement inflammatoire, particulièrement au collet des canines. La tuméfaction locale au point d'injection n'a pas augmenté. Un peu de diarrhée.

7 janvier. — Un amaigrissement notable se manifeste déjà (poids 7.300 gr.). L'état général paraît pourtant assez bon. Il n'y a pas de diarrhée notable : les matières fécales sont striées de sang, mais elles sont encore moulées. La gingivite est très légère sauf en un point : au collet de la canine inférieure droite et de l'incisive voisine, le rebord gingival est ulcéré, grisâtre.

10 janvier. — Bon état, les lésions de stomatite sertissurale s'améliorent.

12 janvier. — Amélioration. Il n'y a presque plus de gingivite. Pas de diarrhée.

14 janvier. — Injection de *dix centigrammes* de calomel.

16 janvier. — Assez bon état.

18 janvier. — Il s'est déclaré une diarrhée sanguinolente assez abondante. La gingivite a reparu d'une façon généralisée. C'est au collet des canines que les lésions sont le plus marquées.

19 janvier. — Injection de *cinq centigrammes* de calomel.

21 janvier. — L'état général est assez bon, mais la gingivite persiste.

23 janvier. — La diarrhée continue, des ulcérations se sont formées au contact des canines, plus grandes à la lèvre supérieure qu'à la lèvre inférieure.

26 janvier. — Il y a plusieurs ulcérations à la lèvre supérieure, et deux grandes ulcérations d'aspect gangreneux correspondant aux canines inférieures. Les évacuations de matières fécales mêlées de sang sont fréquentes. L'amaigrissement progresse (poids : 6.800 grammes). L'animal ne mange pas, bave peu ; cependant les poils du museau sont mouillés. *L'haleine est fétide.*

30 janvier. — Même état.

4 février. — On note une amélioration importante, le chien recommence à manger et à boire. Il est un peu plus gai, a moins de diarrhée. Les altérations labiales n'ont pas pris d'extension.

7 février. — Les lésions de stomatite sont en voie de guérison rapide, elles ont beaucoup diminué d'étendue et sont en plein bourgeonnement. L'animal mange bien.

12 février. — Même état. Injection de *cinq centigrammes* de calomel.

19 février. — Les ulcérations se sont étendues de nouveau, leur surface est devenue grisâtre, d'aspect gangreneux, l'haleine est fétide. Les matières fécales sont mêlées de sang.

21 février. — Même état. L'animal ne mange pas. L'urine ne contient pas d'albumine.

25 février. — La stomatite est stationnaire.

27 février. — On constate une amélioration très nette

De grise la surface des ulcérations est redevenue rosée, bourgeonnante.

2 mars. — L'animal mange bien et est assez gai.

Injection de *cinq centigrammes* de calomel.

8 mars. — L'amélioration continue, les lésions buccales ne sont plus constituées que par de petites ulcérations dont le fond bourgeonne.

10 mars. — Il ne reste plus que deux petites ulcérations du diamètre d'une lentille. Ces ulcérations correspondent aux deux canines supérieures.

Injection de *dix centigrammes* de calomel.

16 mars. — Il y a un peu de diarrhée, mais l'état général est bon. Poids : 6.700 grammes. Pas d'albumine.

18 mars. — Les petites ulcérations signalées restent stationnaires. Injection de *dix centigrammes* de calomel.

23 mars. — Même état. Injection de *dix centigrammes* de calomel.

27 mars. — Même état. Injection de *dix centigrammes* de calomel.

31 mars. — Même état. Injection de *dix centigrammes* de calomel.

Depuis vingt jours ce chien qui ne pèse pas huit kilogrammes a reçu cinquante centigrammes de calomel en cinq injections.

On lui fait une nouvelle injection de *dix centigrammes* de calomel.

3 avril. — Assez bon état général. La bouche est presque entièrement guérie. L'animal mange bien, a un peu de diarrhée mêlée toujours de filets de sang. Injection de *dix centigrammes* de calomel.

7 avril. — Le rebord gingival est un peu rouge ; les petites ulcérations signalées paraissent s'être légèrement étendues. Injection de *vingt centigrammes* de calomel. *Le chien a*

ainsi reçu près d'un gramme de calomel en moins d'un mois.

Les deux dernières injections ont été faites dans les muscles de l'épaule, la région lombaire présentant plusieurs tuméfactions, reliquat des injections précédentes et un abcès fluctuant.

9 avril. — Plusieurs ulcérations nouvelles apparaissent. Diarrhée.

12 avril. — L'animal ne mange plus, maigrit très rapidement, a de la diarrhée. Des ulcérations étendues, gris brunâtre se développent à la face interne des lèvres et des joues.

15 avril. — Ulcérations buccales nombreuses, étendues, d'aspect gangreneux. Haleine fétide. Les poils du museau sont mouillés.

Fréquentes évacuations de mucus et de sang. Faiblesse extrême.

17 avril. — Mort.

Autopsie. — Les lésions ulcéro-gangreneuses labiales ou jugales sont très étendues, gris brunâtre, dépassant la largeur des arcades dentaires auxquelles elles correspondent. Sur la *langue*, des lésions de même aspect occupent la face inférieure le long des bords. *L'œsophage* n'a rien de particulier.

L'estomac et *l'intestin* grêle remplis de mucus ne présentent pas de modifications apparentes.

Le gros intestin depuis la valvule iléo-cæcale jusqu'à l'anus est contracté, ses parois semblent épaisses; sa cavité est parsemée de traînées rouges mais on ne voit nulle part d'ulcération de la muqueuse.

Le *poumon* et le *cœur* sont normaux.

Le *foie* est rouge foncé, les veines sus-hépatiques sont gorgées de sang.

Les reins ne présentent pas d'altération visible. La *vessie* contient de l'urine albumineuse.

Prélèvement, pour l'examen histologique, de fragments des

lèvres et de la langue, du rein, du foie et du côlon descendant. Les pièces sont fixées au *formol* à 20 °/₀.

Examen histologique. — *Langue :* Les lésions des bords de la langue sont constituées par une *zone de nécrose* épaisse de 1 millimètre 1/2 au maximum, et décomposable en trois couches dont la constitution est identique à ce qui a été déjà décrit. La *zone inflammatoire* plus profonde comprend une couche de dégénérescence pyknotique superficielle et une couche d'infiltration polynucléaire. Cette zone inflammatoire ne dépasse pas 1 millimètre 1/2. Il n'y a presque pas de pigments dans les lésions. Des fragments ont été traités par la méthode de Levaditi, et les *spirochètes de Vincent* ont pris une teinte noire d'argent réduit. On constate sur les coupes ainsi préparées que le *spirochète* accompagne partout le *bacille fusiforme*, mais qu'il le dépasse beaucoup en profondeur et qu'il se répand dans la zone inflammatoire. Il pullule avec une assez grande abondance dans les petits foyers hémorragiques. Sa forme est assez régulièrement ondulée. Il est plus long que le tréponème pâle et ses tours de spire sont beaucoup plus larges et plus lâches.

Lèvre. — La *zone de nécrose* atteint une épaisseur de 4 millimètres 1/2, tandis que la zone de réaction inflammatoire en certains points n'a pas plus d'un millimètre. Le détail des lésions n'en est pas changé. Le pigment brun est assez abondant.

Le côlon présente à un haut degré les lésions que nous avons déjà indiquées. La tendance inflammatoire et hémorragique s'accuse sur la partie saillante des replis. En certains points la muqueuse présente un aspect presque phlegmoneux, il y a de nombreux bâtonnets à sa surface, mais pas d'amas de bacilles fusiformes. Partout on trouve dans la muqueuse une infiltration de cellules plasmatiques très nombreuses.

Le pigment a la disposition indiquée plus haut (chien B).

Le rein présente des lésions de néphrite parenchymateuse :

les protoplasmas ont perdu leur striation de base et ont un aspect trouble. Certains noyaux ont disparu. On retrouve çà et là la dégénérescence vacuolaire limitée à quelques tubes.

Le foie présente un état congestif très accentué.

Chien D

Chien jeune, dont l'éruption dentaire n'est pas complètement terminée. Poids : 4.800 grammes.

Il reçoit, le *14 mars, cinq centigrammes* de calomel dans la région lombaire.

21 mars. — Injection de *cinq centigrammes* de calomel.

30 mars. — Injection de *cinq centigrammes* de calomel. Jusque-là, l'animal n'a eu qu'un peu de diarrhée légèrement sanguinolente, mais il n'a pas sensiblement maigri et n'a présenté aucune lésion buccale. Son état général est bon.

3 avril. — Même état général, mais il y a une petite ulcération de chaque côté à la racine des canines. Injection de *dix centigrammes* de calomel.

5 avril. — Des ulcérations se sont formées au contact des canines, l'haleine est déjà fétide et l'animal ne mange plus.

7 avril. — Les ulcérations se sont étendues, forment une nappe continue. Il y a de la diarrhée sanguinolente. Pas d'anurie.

11 avril. — Faiblesse extrême, fétidité de l'haleine ; on remarque que l'animal perd un peu de salive.

12 avril. — Mort.

Autopsie. — Les lésions de la bouche et de la langue ont le siège habituel. Il n'y a rien de particulier ni au rein ni au cœur. Le foie est noirâtre, congestif. L'estomac et l'intestin grêle ne présentent rien d'anormal. Le gros intestin est épaissi et rétracté. Sa muqueuse ne présente que peu de suffusions sanguines. Les reins n'ont pas de lésions macroscopiquement visibles.

Examen histologique. — Les lésions ulcéro-gangreneuses de la *lèvre* montrent les différentes couches que nous avons indiquées. La zone de nécrose est cependant peu épaisse, mais la zone inflammatoire dépasse trois millimètres.

Il y a dans les tissus fort peu d'extravasation sanguine et presque pas de pigments. Les fibres élastiques ont été entièrement détruites dans l'escharre.

A la *langue*, les lésions sont identiques, le tissu élastique est détruit, les fibres musculaires striées perdent leur noyau avant d'être englobées dans l'escharre.

Presque aussitôt après y avoir pénétré, elles perdent leur striation transversale, se décomposent en fines fibrilles et disparaissent. Les nerfs perdent leur gaine de Schwann et sont entièrement détruits sans avoir présenté la moindre réaction phagocytaire.

Nous avons sur des coupes préparées par la méthode de Levaditi constaté comme précédemment que les *spirochètes* pénètrent beaucoup plus loin que les bacilles fusiformes. Ils sont fort irrégulièrement spiralés. Les lésions des papilles des bords de la langue sont très accentuées au voisinage de l'ulcération. Elles consistent en une infiltration à leucocytes polynucléaires qui est très dense au sommet des papilles, mais qui y est limitée, et souvent n'atteint pas leur base.

Le côlon présente des lésions analogues, mais beaucoup plus légères que celles que nous avons décrites précédemment.

Le rein présente des lésions épithéliales très profondes. Les noyaux sont repoussés à la base des cellules (dans les tubes contournés). Un très grand nombre de tubes sont tapissés de cellules dont le protoplasma est devenu spongieux, criblé de vacuoles. Il n'y a cependant aucune glomérulo-néphrite.

Le foie est hyperémié, les capillaires sont dilatés, surtout au centre du lobule.

Chien E

Chien de 12 kilogrammes. On tente de lui faire une ligature double des *canaux de Sténon*, mais au début de l'opération, il meurt de syncope chloroformique. Des fragments du foie et du rein ont été prélevés pour servir de terme de comparaison avec les organes des chiens mercurialisés.

Chien F

Chien de 9.300 grammes. Les dents sont en bon état et il n'y a pas de gingivite.

On pratique le 20 avril 1911 la ligature bilatérale des canaux de Sténon et l'animal supporte bien l'opération.

Les jours suivants, le chien ne présente aucun trouble de l'état général.

28 avril. — Injection dans la région lombaire de *10 centigrammes* de calomel.

2 mai. — Bon état général. Tuméfaction au point piqué.

7 mai. — Il s'est formé un gros abcès du volume d'une pomme. Il y a un peu de diarrhée.

9 mai. — Injection de *10 centigrammes* de calomel. La diarrhée à ce moment continuait et il y avait déjà un peu de rougeur de la sertissure des dents.

12 mai. — On voit deux petites exulcérations de la lèvre supérieure, correspondant aux canines. Il y a du sang dans les matières fécales. L'animal a maigri.

14 mai. — Même état.

16 mai. — Amélioration. Le chien reçoit *dix centigrammes* de calomel.

18 mai. — Il y a une forte gingivite, les ulcérations ont grandi, l'haleine est fétide ; l'animal refuse toute nourriture.

19 mai. — Légère salivation ; mauvais état général ; éva-

cuations fréquentes de sang et de mucus. Les ulcérations sont nombreuses et par endroits confluentes ; elles occupent toute la largeur des lèvres.

20 mai. — Meurt à 2 heures du soir.

Autopsie. — Du sang est prélevé dans le ventricule aussitôt après la mort, et différents milieux sont ensemencés avec lui. On fait aussi des séro-cultures par la méthode de Thiroloix (tous les milieux sont restés stériles). L'exsudat des lésions de stomatite a montré à l'ultra-microscope des *bacilles fusiformes* souvent très mobiles, et des spirochètes pour la plupart biréfringents, déplissant et faisant onduler leurs spires. Mais on voyait de plus une foule d'autres spirochètes d'aspects variables, monoréfringents, dépourvus de mouvements d'ondulation.

Les préparations colorées ont montré l'association fuso-spirillaire associée à d'autres bactéries.

Des fragments des lèvres, de la langue, du foie, du rein, du gros intestin ont été recueillis et fixés les uns au *formol*, les autres au liquide de Dominici, pour l'examen microscopique. Le *côlon* présentait des lésions hémorragiques extrêmement accentuées, mais pas de véritables ulcérations.

Examen histologique. — 1° *Lèvres :* La zone de nécrose est mince, ce qui s'explique par la rapidité d'évolution de la maladie. La zone inflammatoire atteint au contraire 3 millimètres d'épaisseur. Leur composition est identique à ce que nous avons déjà décrit. Les spirochètes, de forme assez irrégulière, ont été trouvés comme précédemment.

2° *Langue.* — Lésions des bords analogues à ce que nous avons décrit. On remarque des lésions inflammatoires limitées au sommet des papilles (voir chien D).

3° *Côlon.* — Suffusions hémorragiques très intenses. La muqueuse est en certains points aux trois quarts détruite. Le pigment est abondant. C'est, en somme, l'exagération des lésions que nous avons déjà indiquées.

4° *Rein.* — La plupart des tubes contournés ont une intégrité remarquable. On est d'autant plus frappé par la présence de certains tubes dont les cellules sont en dégénérescence vacuolaire très avancée.

5° *Foie.* — Simple état congestif.

CONCLUSIONS

1° Quand on soumet des lapins ou des cobayes à l'intoxication mercurielle, même pendant plusieurs semaines, et même à des doses rapidement mortelles, il ne se produit pas de stomatite.

2° Quand on soumet des chiens à l'absorption de doses de mercure atteignant par kilogramme cinq à dix fois la dose employée en thérapeutique humaine, il survient au bout de peu de jours des lésions inflammatoires de la bouche. Une légère gingivite apparaît tout d'abord, puis il se développe des plaques ulcéro-gangreneuses sur les parties de la muqueuse qui se trouvent au contact des dents. Si l'on prolonge l'intoxication, la maladie s'aggrave et le chien meurt d'une cachexie rapidement progressive à laquelle contribuent le refus de toute nourriture et des accidents de colite hémorragique.

3° L'examen microscopique de l'exsudat recueilli à la surface des plaques de la stomatite du chien montre, au milieu d'une flore bactérienne très riche, de nombreux bacilles fusiformes et des spirochètes identiques à ceux décrits par Vincent dans l'angine ulcéreuse.

4° Dans les coupes histologiques de ces stomatites,

on distingue deux zones bien tranchées : l'une superficielle, de mortification des tissus, l'autre profonde simplement inflammatoire. Ces deux zones se décomposent elles-mêmes en plusieurs couches de constitution différente :

I. — *Zone de nécrose.* — Elle comprend :

a) Une couche superficielle, polymicrobienne;

b) Une couche de nécrose proprement dite, d'épaisseur très variable suivant l'intensité du processus gangreneux. On y trouve le « bacille » et le « spirille » de Vincent ;

c) Une couche profonde de prolifération bacillaire où les bâtonnets constituent un feutrage extrêmement dense.

II. — *Zone de réaction inflammatoire.* — Les bacilles fusiformes ne la pénètrent pas, mais on trouve dans presque toute son étendue les spirochètes (spirilles de Vincent) souvent fort nombreux. Cette zone se décompose en :

a) Une couche superficielle de dégénérescence pyknotique ;

b) Une couche profonde d'infiltration polynucléaire.

5° Les pigments brunâtres que l'on rencontre souvent dans les coupes peuvent tantôt manquer complètement, tantôt exister en très grande abondance. Nous croyons qu'ils dérivent de l'hémoglobine.

6° La stomatite mercurielle, tout comme les stomatites et les angines ulcéreuses primitives n'est pas due aux microbes *pyogènes* vulgaires de la bouche. Elle est déterminée par les microbes *nécrogènes* dont nous venons d'indiquer le mode de pénétration dans les tissus : *c'est une spirillose.*

7° Il est probable que le mercure augmente d'une manière élective la réceptivité de l'organisme à l'égard de certains agents virulents. Ainsi on peut expliquer :

Que le cobaye et le lapin, non réceptifs à l'infection fuso-spirillaire, soient complètement réfractaires à la stomatite mercurielle.

Que le chien, peu réceptif, ait besoin de hautes doses de médicament pour en présenter les accidents.

Que l'homme, spontanément très réceptif, puisse avoir des complications buccales graves sous l'influence de doses minimes de mercure.

Vu : le Président de la thèse
CH. ACHARD

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	7
Chapitre premier. — *Historique*	10
Chapitre II. — *Exposé des expériences.*	22
Chapitre III. — *Étude bactériologique*	34
Chapitre IV. — *Étude anatomo-pathologique*	48
Techniques	49
Constatations bactériologiques	54
Constatations histologiques	60
Lésions intestinales	69
Lésions rénales	73
Lésions hépatiques	74
Chapitre V. — *Discussion pathogénique*	75
Théorie toxique	75
Théorie infectieuse polymicrobienne	92
Théorie spirillaire	98
Protocole des expériences	105
Lapins	105
Cobayes.	110
Chiens	114
Chien A	114
Chien B	124
Chien C	132
Chien D	137
Chien E	139
Chien F	139
Conclusions	142

MAYENNE IMPRIMERIE CHARLES COLIN

Planche I

Fig. 1 $\left(\text{Gr. } \frac{1100}{1}\right)$. Limite profonde de la couche de prolifération bacillaire: *coloration par la méthode de Weigert.*

Fig. 2 $\left(\text{Gr. } \frac{1100}{1}\right)$. Même région. Les spirochètes pénètrent plus profondément que les bacilles fusiformes: *imprégnation par la méthode de Levaditi.*

Fig. 1

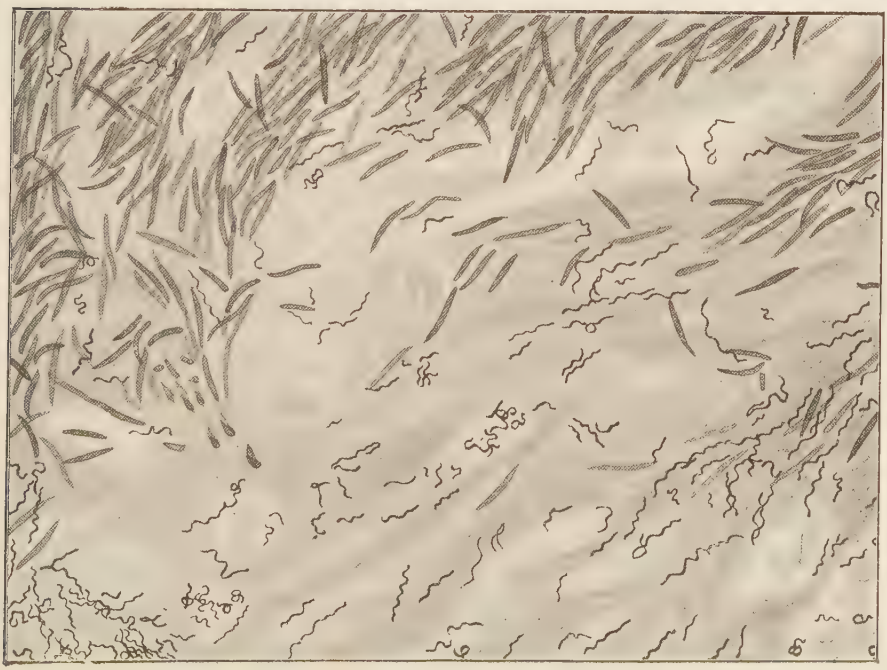


Fig. 2

Planche II

Fig. 1 $\left(\text{Gr.}\ \frac{70}{1}\right)$. Lésions des papilles des bords de la langue.

A. L'infiltrat est localisé au sommet des papilles. *Hématéine-éosine.*

Fig. 2 $\left(\text{Gr.}\ \frac{220}{1}\right)$. *Orcéine-bleu polychrome.*

B. Paroi d'une veinule ; les fibres élastiques sont conservées.

C. Prolifération des cellules endothéliales.

D. Lymphangite.

E. Artériole normale.

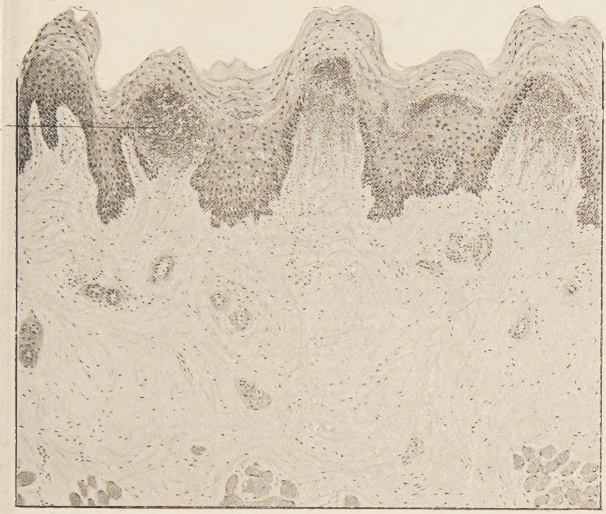
Fig. 3 $\left(\text{Gr.}\ \frac{70}{1}\right)$. *Éosine-bleu de toluidine.* Coupe d'ensemble.

F. Couche superficielle polymicrobienne.

G. Couche moyenne de nécrose proprement dite.

H. Couche de prolifération bacillaire (apparaissant légèrement ombrée).

I. Zone de réaction inflammatoire.



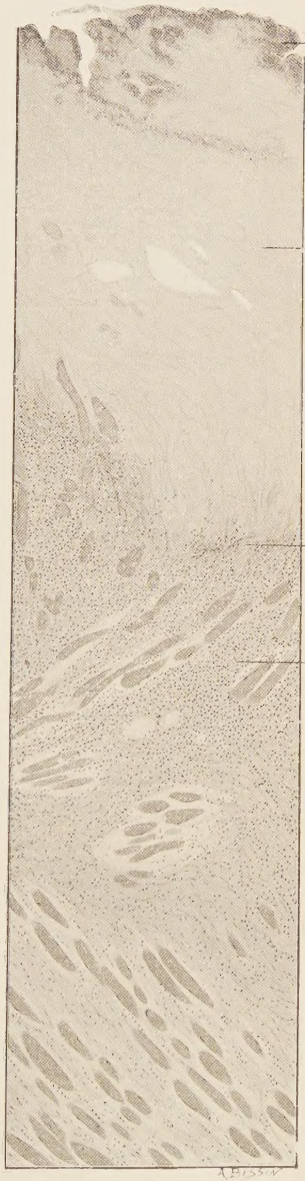


FIG. 1 ET 2

FIG. 3